

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

43

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Charles GAU

Ancien Interne des Hôpitaux de Nice

Interne des Sanatoriums de la Seine (Hauteville)

Né le 19 Mai 1909, à NIMES (Gard)

**HORMONOTHÉRAPIE GÉNITALE
DES TROUBLES MENSTRUELS
CHEZ LA TUBERCULEUSE PULMONAIRE**

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Charles GAU

Ancien Interne des Hôpitaux de Nice

Interne des Sanatoriums de la Seine (Hauteville)

Né le 19 Mai 1909, à NIMES (Gard)

HORMONOTHÉRAPIE GÉNITALE DES TROUBLES MENSTRUELS CHEZ LA TUBERCULEUSE PULMONAIRE

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur

LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1936

Doyen G. ROUSSY.

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFINEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PIESSINGER.
	Maur. VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANCON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.	LABBE Henri..	Chimie biologique.
GAILLIARD	Parasitologie.	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Bactériologie.	LANTUEJOUL..	Obstétrique.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy..	Pathologie médicale.
D'ALLAINES.			



MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETTIT.	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHTER	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIERS	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
BESANÇON (J.).	Hydrologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY.	
BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU.	
LEMAIRE ...	Parasitologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE.	
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
VALLÉRY-RADOT	
(Pasteur).	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER.	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	
ECALLE	
GUENIOT	} Clinique obstétricale
LE LORIER	
LEVY-SOLAL ...	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE ET DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde affection.

A MA GRAND'MÈRE

A MA SŒUR

ET A MON BEAU-FRÈRE LE DOCTEUR J. PARADIS

A MON ONCLE

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur
Professeur de Clinique de la Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-P. LELONG
Médecin-Directeur des Sanatoriums de la Seine,
à Hauteville
Chevalier de la Légion d'honneur

Sa grande expérience, sa bonté,
son esprit curieux de toutes choses
ont rendu particulièrement attachant
notre travail d'Assistant
au Sanatorium Belligueux.

Il reste pour nous un Maître
toujours indulgent et aimable.

Qu'il soit assuré de notre vive
gratitude et de notre respectueux
attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. DUMAREST
*Médecin-Directeur du Sanatorium Mangini
à Hauteville*
*Membre Correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur*

A MESSIEURS LES MÉDECINS D'HAUTEVILLE

Ils nous ont accueillis avec la
plus aimable cordialité.

Qu'ils soient assurés de toute
notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRETTE
Médecin du Sanatorium Mangini à Hauteville

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR SIMON

Médecin des Hôpitaux de Nice

Officier de la Légion d'honneur

Avec l'expression de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIDAL-REVEL

Chirurgien des Hôpitaux de Nice

Vice-Président des Hospices

Officier de la Légion d'honneur

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE NICE

A MONSIEUR NETTER

Licencié ès-Sciences

Ingénieur-Chimiste

A MES AMIS

La connaissance des poussées menstruelles aggravantes chez la tuberculeuse n'est certes pas une nouveauté, mais ce qui nous a amené à orienter notre Assistant et ami le Docteur Gau, vers l'étude de cette importante question a été la constatation journalière de la discordance entre la gravité de l'évolution de la tuberculose chez les femmes et chez les hommes, discordance qui est en effet mise en relief par notre pratique quotidienne dans deux sanatoriums, recevant chacun un nombre très important de malades de l'un et l'autre sexe. Ces tuberculeux, que l'Office Public d'Hygiène Sociale envoie dans ses deux établissements d'Hauteville, proviennent des mêmes milieux sociaux, sont dépistés par les mêmes dispensaires, passent par les mêmes centres de triage, bénéficient ici des mêmes conditions climatiques, et cependant, les statistiques de chacun des deux sanatoriums sont loin d'être superposables.

L'examen approfondi de nos résultats cliniques nous montre que la cause de cette divergence trouve en grande partie son origine, dans les poussées aggravantes menstruelles.

La constatation de ces phénomènes a conduit le Docteur Gau à consacrer son travail inaugural à l'étude du traitement de ces troubles, sous la haute autorité et la bienveillante sollicitude de M. le Professeur Bezançon. L'ensemble des observations qu'il a réunies ici pendant une année semble confirmer la pathogénie endocrino-sympathique des périodes menstruelles anormales, pathogénie à la base de laquelle les résultats thérapeutiques obtenus nous laissent soupçonner des phénomènes d'hypo ou d'hyper-folliculisme.

Aussi nous est-il très agréable de présenter cette œuvre inaugurale, qui ne sera pas inutile et contribuera à ouvrir la voie à des recherches dans un domaine que l'on peut considérer comme encore relativement peu exploré.

Docteur J.-Ph. LELONG,
Sanatoriums de la Seine.

Hauteville, le 18 décembre 1935.

HORMONOTHÉRAPIE GÉNITALE DES TROUBLES MENSTRUELS CHEZ LA TUBERCULEUSE PULMONAIRE

INTRODUCTION

La menstruation serait « une véritable épée de Damoclès que le médecin voit suspendue au-dessus de la tête de ses malades tuberculeuses, tremblant de la voir, après tant de secousses successives, venir trancher définitivement le fil ténu qui les tient à la vie. Ce sont alors des malades tuées par leurs règles ». Cette pittoresque phrase de Sabourin schématise le danger de la période menstruelle chez la tuberculeuse pulmonaire. De nombreux phtisiologues ont essayé d'approfondir cette question et ont émis diverses hypothèses sur la pathogénie de ces troubles.

Depuis quelques années, à la lueur des nouvelles acquisitions sur la physiologie de l'ovaire et sur les glandes endocrines, les gynécologues se sont efforcés d'éclaircir le problème des insuffisances ovariennes : les syndromes d'hypofolliculinisme et d'hyperfolliculinisme, avec hypoprogéstinisme, ont pris naissance et la thérapeutique de ces troubles par les hormones correspondantes est entrée dans la pratique courante.

Dès lors ne peut-on pas soupçonner comme cause des périodes menstruelles anormales chez la tuberculeuse pulmonaire une déficience hormonale : les essais encourageants entrepris dans ce sens permettent d'envisager une méthode de traitement capable de soulager ces femmes et de leur éviter le choc aggravant de la menstruation.

— Dans la première partie de ce travail, nous décrirons, après un rapide historique de la question, quels sont les troubles menstruels rencontrés fréquemment chez la tuberculeuse pulmonaire. Un essai de pathogénie terminera ce chapitre.

— Dans la deuxième partie, après avoir fait un rappel de physiologie ovarienne, nous ferons l'étude de la folliculine en nous inspirant des nombreux travaux se rapportant à cette hormone. Puis nous exposerons les résultats que nous avons obtenus aux Sanatoriums de la Seine, à Hauteville, au moyen de la folliculinothérapie.

Malgré un pourcentage assez élevé d'améliorations, les échecs restent encore assez nombreux. Nous essaierons d'en expliquer les causes et de voir ce qu'on peut attendre des autres hormones ovariennes. La *progestine*, hormone du corps jaune, et les *gonadostimulines*, hormones du lobe antérieur de l'hypophyse, peuvent en effet nous faire espérer l'amélioration de nombreuses malades, chez qui la folliculine s'est montrée impuissante à amender les troubles. Nous donnerons quelques observations de tubercu-

leuses pulmonaires qui se sont trouvées bien d'un tel traitement.

Enfin, nous terminerons par quelques mots sur l'hormone masculine, qui, peut-être, deviendra une thérapeutique d'avenir.

PREMIERE PARTIE

TROUBLES MENSTRUELS ET TUBERCULOSE PULMONAIRE

I. — HISTORIQUE

Les médecins des siècles passés ont étudié les troubles menstruels, en général :

Ambroise Paré, Velpeau considéraient le flux menstruel comme un mode d'élimination des substances nuisibles à l'organisme. Mais ce n'est que vers la moitié du xix^e siècle que certains auteurs commencèrent à comprendre l'importance de ces troubles chez la tuberculeuse pulmonaire.

Raciborski (1856) disait que par suite de la persistance de leurs règles, certaines tuberculeuses « se trouvent plus rapidement affaiblies et oppressées par le fait de la continuation de cette fonction ».

D'autres auteurs, par la suite, ont insisté sur ces faits : Wunderlich, Bérard, Cornil et Jaccoud, mais c'est surtout Daremberg, de Menton (1880), qui fit la première étude d'ensemble de cette question.

Il décrit la fièvre pré-menstruelle et parle des poussées évolutives post-menstruelles. Il essaie d'é-

tudier la pathogénie des troubles observés et note les relations entre l'ovulation, la menstruation et les phénomènes congestifs pulmonaires. Pour lui, les réactions vaso-motrices sont d'une très grande importance.

Plus tard, en 1889, Turban (de Davos) signale la poussée fébrile pré-menstruelle comme un symptôme de tuberculose latente.

Sabourin (1903) fait plusieurs publications assez originales sur les fièvres menstruelles.

Chacun connaît sa phrase devenue classique : « Certaines femmes tuberculeuses qui se présentent dans des conditions de curabilité probable, sont tuées par leurs règles. » Il insiste sur la gravité des fièvres menstruelles, et au point de vue pathogénique, il est le premier à soupçonner une septicémie bacillaire.

En 1912, J. Hollos, de Szeged (Hongrie), étudie « l'origine tuberculeuse des troubles menstruels ». Pour lui, les troubles menstruels sont dus à l'intoxication bacillaire. « Les différents symptômes toxiques, de même que les troubles menstruels, ne sont pas autre chose que la réaction spontanée de l'organe sensible aux toxines vis-à-vis de l'intoxication chronique ».

M. Bezançon, dès 1913, s'intéresse à cette question. Il passe en revue tous les troubles que l'on rencontre chez ces malades : points de côtés, hémoptysies, dyspnée, modifications thermiques apparaissant au cours de la période menstruelle. Il est le premier à faire la différence entre la température prémens-

truelle et celle qui se prolonge pendant et après les règles.

Pour lui, au point de vue pathogénique, les troubles menstruels pourraient être causés par la plus grande teneur du sang en iode et en arsenic, due elle-même à un dysfonctionnement du corps jaune et du corps thyroïde.

En 1920, Rouffiat, élève de Sabourin, fait un travail sur « Menstruation et Tuberculose ».

Dans sa thèse (1921), inspirée par M. Bezançon, Mme Hovelacque donne une étude clinique complète des signes pulmonaires et généraux au cours de la réaction menstruelle chez les tuberculeuses et fait une classification des formes cliniques suivant leur allure évolutive.

R. Burnand (1921), dans un article sur « La tuberculose latente », parle de la température et des perturbations de la fonction menstruelle chez la femme soupçonnée de tuberculose.

En 1924, M. Bezançon fait paraître dans les « Annales de Médecine » une étude d'ensemble intitulée : « Fièvre et Tuberculose pulmonaire ».

En 1925, Leuret et Caussimon, au cours d'un travail très important sur les fièvres menstruelles dans la tuberculose pulmonaire, insistent beaucoup sur la différence entre les fièvres prémenstruelles généralement bénignes et les fièvres menstruelles et postmenstruelles, beaucoup plus graves, et étudient la courbe thermique au cours des aménorrhées et des dysménorrhées. Ils terminent par une étude patho-

génique de ces troubles et font ressortir l'importance de la théorie endocrinienne et de la bacillémie tuberculeuse.

Plus récemment, plusieurs auteurs ont recherché cette bacillémie au cours des périodes menstruelles anormales chez la tuberculeuse.

En 1928, J. Valtis et Jeanne Hisiewicz publient des observations « Sur la présence de l'ultra-virus tuberculeux dans le sang des femmes tuberculeuses pendant la période de menstruation » (Société de Biologie, 2 juin 1928).

Puis, en 1929, Léon Bernard et Desbuquois ont repris l'étude de cette bacillémie qu'ils ont trouvée positive dans une grande proportion de cas : 33 %.

En 1932, Paraf et Delié font un travail sur l'aménorrhée chez la tuberculeuse pulmonaire et publient quelques observations de malades traitées par des extraits de corps jaune.

En 1935, dans la « Revue de la Tuberculose », P. Bourgeois, Mlle de Jesensky et J. Lagaillarde étudient la poussée menstruelle des tuberculeuses et sont les premiers à donner les résultats obtenus par des injections de folliculine.

Tous ces auteurs sont d'accord sur l'influence néfaste de la menstruation sur la tuberculose pulmonaire.

II. — ETUDE CLINIQUE

DES TROUBLES MENSTRUELS

CHEZ LA TUBERCULEUSE PULMONAIRE

De nombreux troubles ont été observés chez la tuberculeuse pulmonaire pendant les périodes pré-menstruelles, menstruelles et post-menstruelles.

Nous allons d'abord les énumérer, puis les étudier :

1° Hyperthermie.

2° Aménorrhée.

3° Dysménorrhée.

4° Réactions focales qui comprennent :

a) Des phénomènes congestifs pulmonaires :

— Hémoptysies ;

— Dyspnées ;

— Apparition de râles à l'auscultation.

b) Des phénomènes congestifs pleuraux :

— Pleurésies ;

— Point de côté.

5° Troubles génitaux accessoires :

a) Douleurs abdominales ;

b) Leucorrhée.

6° Troubles divers :

— Migraines ;

— Vomissements ;

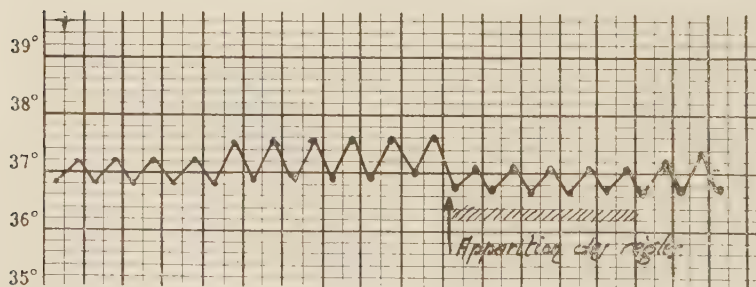
- Fermentations intestinales ;
- Apparition d'une voix couverte ;
- Arthralgie.

Tous ces troubles sont rythmés, dans leur apparition, par les périodes menstruelles.

1° Hyperthermie.

Chez la femme normale, on ne trouve, en général, aucune modification de la courbe thermique à l'approche des règles. Cependant, on observe parfois une légère élévation de 2 à 4/10, pendant les huit jours qui les précèdent.

Celles-ci apparues, la température redescend et la femme reste hypothermique pendant toute leur durée.



Chez la tuberculeuse, on peut observer une courbe thermique absolument normale ; souvent aussi des oscillations vont s'inscrire sur la feuille de tempéra-

ture, laissant parfois prévoir une aggravation pulmonaire.

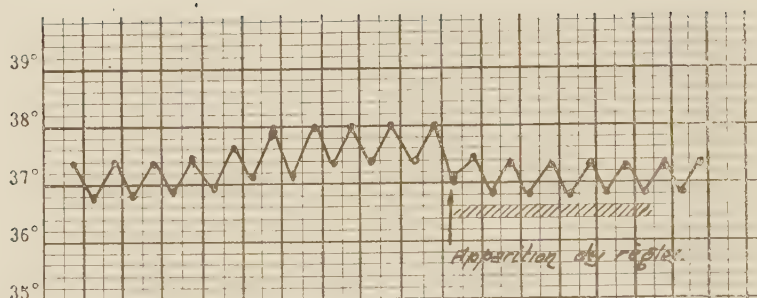
Nous distinguerons trois types de courbes thermiques :

- a) Augmentation de la fièvre prémenstruelle normale ;
- b) Hyperthermie pendant le flux menstruel ;
- c) Hyperthermie post-menstruelle.

a) AUGMENTATION DE LA FIÈVRE PRÉMENSTRUELLE
NORMALE

Il s'agit de malades qui présentent pendant les 8 ou 10 jours précédant l'apparition de leurs règles, une température de 37°8, parfois 38° et même 40°. L'apparition de cette poussée thermique coïncide souvent avec le début de leur tuberculose pulmonaire. Parfois, ces anomalies n'apparaissent que plus tardivement. Au point de vue pulmonaire, on ne peut noter, en général, aucune aggravation. Cependant, une thérapeutique active, comme la création d'un pneumothorax ou la cure sanatoriale, peut souvent faire baisser cette température.

Voici, par exemple, la courbe thermique d'une de nos malades qui, six mois après le début de sa tuberculose pulmonaire, a vu apparaître des ondulations rythmées par l'approche de ses règles.



Burnand observe que chez la femme atteinte de tuberculose latente, « il est à peu près constant que la température soit ondulante, marquant une ascension nettement fébrile ($37^{\circ}3-37^{\circ}8$), de huit à quinze jours avant les règles ».

La constatation d'une courbe thermique, montrant une exagération de la température prémenstruelle, est un signe important chez une femme suspecte de tuberculose.

Cependant, il est impossible de conclure que ces poussées prémenstruelles sont toujours liées à une extension des lésions pulmonaires ou à une suractivité locale de celles-ci. C'est l'opinion de Mme Hovelacque, dans sa thèse : « Nous ne croyons pas que la fièvre prémenstruelle isolée, permette de porter le diagnostic de tuberculose ».

P. Bourgeois, dans un article récent, précise ceci : « Simple accentuation d'une hyperthermie, qui ne relève que de facteurs endocrino-sympathiques (et non infectieux), cette poussée fébrile prémenstruelle peut traduire, pour une part, cette hypersensibilité, cette instabilité humorale des tuberculeux qui fait,

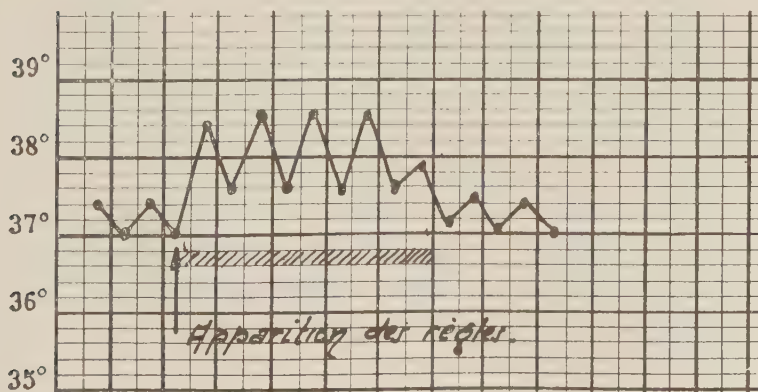
par exemple, que ces malades réagissent d'une façon excessive et souvent dangereuse, aux injections de sérums, et en général, à toutes les thérapeutiques de choc. »

Toutefois, il est à remarquer que ces malades présentent parfois, pendant plusieurs mois, d'abord, une température prémenstruelle légèrement élevée ; par la suite, les oscillations augmentent ; enfin apparaît, chez elles, une température menstruelle, symptôme beaucoup plus grave, comme nous allons le voir, pouvant coïncider avec une poussée évolutive pulmonaire.

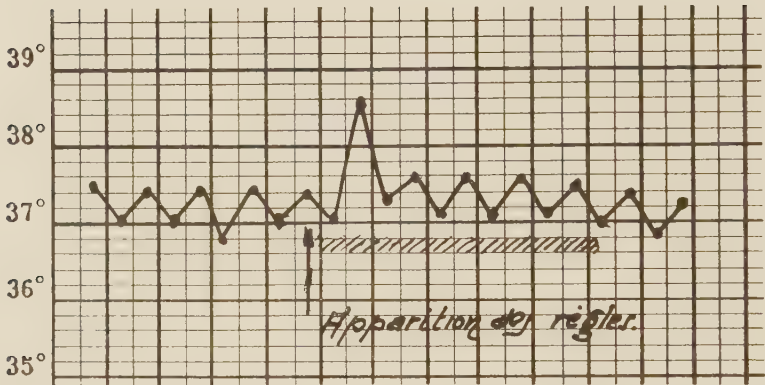
b) HYPERTHERMIE PENDANT LE FLUX MENSTRUEL

Cette forme de courbe thermique se rencontre assez fréquemment, dans une proportion de 32 %, d'après Caussimon. D'après lui, la statistique des cas de fièvres menstruelles se présente de la façon suivante :

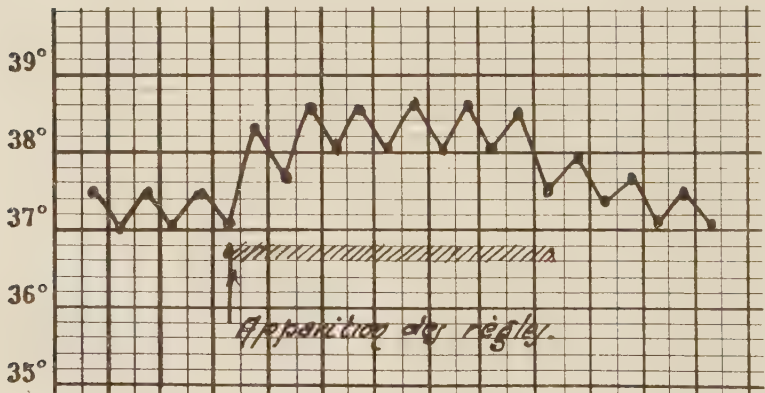
1° Augmentation de l'amplitude des oscillations thermiques pendant les règles : 12 %.



2° Hyperthermie en clocher pendant les règles :
10 %.



3° Elévation du niveau moyen de la température
pendant les règles : 10 %.



L'augmentation de la température, pendant le flux menstruel, est un signe très important, qui se rencontre généralement chez les femmes porteuses de lésions en activité.

Daremberg, puis Sabourin, avaient observé ces faits.

M. Bezançon note que « chez les malades régulièrement fébricitantes, il n'est pas rare de voir la fièvre s'exacerber également au moment des règles, pour ne descendre que lentement les jours suivants ».

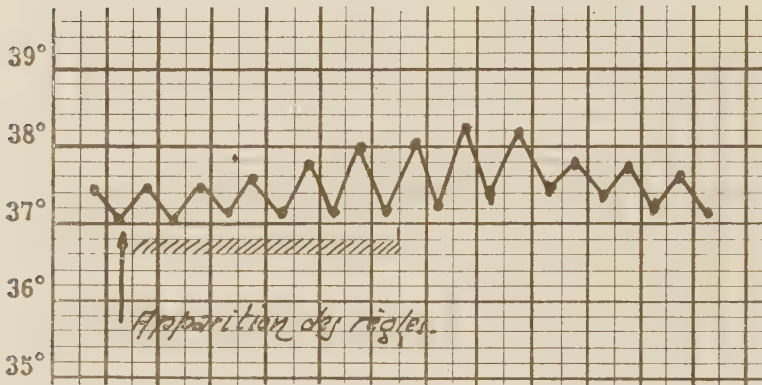
Leuret et Caussimon concluent :

« Les tuberculeuses peu évolutives ou stabilisées présentent une réaction thermique du type normal, c'est-à-dire une fièvre prémenstruelle plus ou moins accentuée et un abaissement de la température pendant l'écoulement sanguin. Les tuberculeuses pulmonaires nettement évolutives présentent une réaction de type anormal, c'est-à-dire l'élévation de la température centrale, pendant l'écoulement menstruel. »

c) HYPERTHERMIE POST-MENSTRUELLE

Quelques malades, après avoir eu, pendant un certain temps, de la fièvre durant leurs règles, s'aperçoivent que cet état fébrile persiste pendant quelques jours après leur écoulement menstruel. Souvent aussi, la fièvre apparaît à la fin des règles, pour persister durant quelques jours. On constate en général, chez elles, une aggravation des lésions pulmonaires.

La courbe thermique suivante est démonstrative :



M. P. Bourgeois dit : « Nous voyons de ces malades dont l'évolution se poursuit par étapes successives, chaque période menstruelle se marquant par une aggravation pulmonaire et générale, qui s'inscrit sur la courbe thermique, par des oscillations, chaque mois plus intenses. »

En restant sur le terrain clinique, il est établi que cette hyperthermie post-menstruelle comporte un pronostic plus réservé que l'hyperthermie menstruelle ou prémenstruelle.

D'ailleurs, ces courbes thermiques se rencontrent en général chez des malades assez gravement atteintes et qui restent fébriles dans l'intervalle de leurs règles.

2° Aménorrhée.

Il s'agit de malades présentant une absence de l'écoulement menstruel. Nous allons étudier deux caté-

gories de troubles : les aménorrhées silencieuses et les aménorrhées actives. C'est la division qu'adopte Caussimon dans sa thèse. Nous laissons de côté l'aménorrhée terminale des femmes cachectiques, chez qui la mort surviendra rapidement.

a) AMÉNORRHÉE SILENCIEUSE

« Il n'y a pas d'écoulement, pas de réactions locales, pas de réactions générales. On n'observe même aucun des troubles qui suivent la ménopause normale. C'est l'apparence d'une castration complète ; c'est le silence absolu : la femme oublie son sexe » (Caussimon).

Cette sorte d'aménorrhée se voit assez souvent avant l'apparition des premiers symptômes de tuberculose pulmonaire : des femmes qui ont toujours été bien réglées, s'aperçoivent qu'elles n'ont plus leurs règles. Mais aucun trouble n'apparaît au moment où elles devraient voir leur écoulement menstruel : pas de température, pas de douleurs abdominales.

Elles sont incapables de préciser la date de leurs prochaines règles. Des femmes malades depuis un certain temps présentent aussi parfois ces aménorrhées silencieuses : elles correspondent alors, en général, à une amélioration pulmonaire.

L'état général et local se relève. « Il semble s'agir d'une réaction de défense de l'organisme » (Granzow).

Plus tard, les règles réapparaissent : il est difficile

d'affirmer alors si l'on se trouve en présence d'une amélioration ou d'une aggravation. L'état pulmonaire seul permettra de conclure.

Parfois les périodes menstruelles sont redevenues normales sans aucune réaction thermique, sans aucune douleur. L'auscultation et les examens radiographiques indiquent des lésions stabilisées. Plus souvent, au contraire, la réapparition des règles correspond à des poussées évolutives graves, à des bilatéralisations.

L'aménorrhée silencieuse paraît donc être favorable à la tuberculeuse et doit être respectée. *Aucune thérapeutique ne doit essayer de faire disparaître cet état.*

b) AMÉNORRHÉE ACTIVE

« Dans le cas d'aménorrhée active, les malades éprouvent, au moment habituel de leurs règles, tous les troubles qu'elles avaient coutume d'avoir. Seul, l'écoulement menstruel ne se produit pas » (Caus-simon).

Ces malades peuvent préciser la date où devrait apparaître le flux menstruel. En effet, elles éprouvent, à ce moment-là, de nombreux troubles que M. P. Bourgeois classe ainsi :

1° Des signes d'origine utéro-ovarienne ; des douleurs abdominales, lombaires, de la leucorrhée, des signes d'excitation psychique.

2° Des signes de la série pulmonaire : des crachats

hémoptoïques, parfois même des hémoptysies, des points de côté, une voix couverte qui persiste quelques jours.

3° De la fièvre : on retrouve alors, à l'époque présumée des règles, toutes les courbes thermiques anormales que nous avons décrites.

L'intensité de ces signes correspond à une aggravation plus ou moins marquée de la tuberculose pulmonaire. Ces aménorrhées sont donc toujours d'un pronostic plus grave que les aménorrhées silencieuses et c'est dans ces cas que l'on doit essayer un traitement.

M. Paraf fait d'ailleurs remarquer que les tuberculeuses privées de leurs règles se rencontrent plus fréquemment à l'hôpital qu'au sanatorium, où l'on voit, en général, des malades moins graves.

Au point de vue de la forme anatomo-clinique, cet auteur, sur 263 malades, relève 27 cas d'aménorrhée chez les tuberculeuses ulcéro-caséuses et seulement 7 cas dans les formes fibreuses localisées.

3° Dysménorrhée.

C'est le symptôme que l'on rencontre le plus fréquemment chez les tuberculeuses pulmonaires. Des femmes qui ont toujours eu leurs règles à des dates fixes, tous les 28 jours, par exemple, s'aperçoivent, au cours d'une pleurésie ou d'une légère atteinte pulmonaire, d'une irrégularité parfois assez grande. Elles ont de l'avance ou du retard. Quelquefois, c'est

sur la durée et l'abondance de leur écoulement menstruel que portent les modifications observées, et ces malades peuvent perdre un jour ou deux seulement. D'autres, au contraire, quinze jours. Ce sera le plus souvent chez elles qu'apparaîtront plus tard les fièvres prémenstruelles et les aménorrhées que nous venons de décrire. La dysménorrhée, chez une tuberculeuse qui a toujours été bien réglée, est un signe d'alarme. C'est « habituellement le premier signe de la poussée menstruelle » (P. Bourgeois).

On peut distinguer, ici encore, deux sortes de dysménorrhées :

a) La dysménorrhée apparaissant au début de la tuberculose pulmonaire, en en étant même, parfois, le premier symptôme ;

b) La dysménorrhée apparaissant au cours de cette maladie et pouvant coïncider avec une légère aggravation pulmonaire.

Il semble que ces malades soient à surveiller et chez elles un traitement actif pourra donner de bons résultats et éviter des troubles menstruels plus accentués et une aggravation pulmonaire.

4° Réactions focales.

Dans ce chapitre, nous décrirons d'abord les phénomènes congestifs pulmonaires, puis les phénomènes congestifs pleuraux.

1° PHÉNOMÈNES CONGESTIFS PULMONAIRES

a) *Hémoptysies* : On rencontre assez souvent des malades qui dans les deux ou trois jours qui précèdent leurs règles, ont quelques crachats hémoptoïques, parfois même de véritables hémoptysies. Ceci apparaît à chaque période menstruelle, et il est inutile d'insister sur l'aggravation que peuvent présenter les lésions pulmonaires au cours de cet incident. Les ensemencements du côté jusque-là sain peuvent en être le résultat fâcheux.

Ces hémorragies cessent, en général, dès que les règles apparaissent. Elles correspondent aux épistaxis que l'on voit parfois chez des femmes indemnes de lésions pulmonaires.

b) *Dyspnée* : Beaucoup de tuberculeuses constatent qu'elles sont dyspnéïques à l'approche de leur incident mensuel.

c) *Apparition de râles à l'auscultation* : Pendant les jours qui précèdent leurs règles, on peut trouver, à l'auscultation, quelques râles qui disparaissent avec le flux menstruel et réapparaissent le mois suivant. Parfois ce ne sera qu'une simple augmentation des signes stéthacoustiques ordinairement perçus chez une malade.

2° PHÉNOMÈNES CONGESTIFS PLEURAUX

a) *Pleurésies* : Ce sont ces épanchements peu abondants que l'on a décrits sous le nom de pleurésies

menstruelles. Depuis longtemps, celles-ci ont été signalées au voisinage des règles. Rieboldt dit : « Il semble que les pleurésies tuberculeuses se développent avec prédilection dans la période qui précède immédiatement l'époque menstruelle ou avec le début des règles ».

La pleurésie bénigne est plus fréquente chez la femme que chez l'homme et son début coïncide souvent avec une période cataméniale. « La coïncidence entre le petit épanchement et la menstruation a quelque chose de si frappant qu'elle évoque l'idée d'un rapport de cause à effet » (M. Dumarest).

Les épanchements au cours des pneumothorax apparaissent aussi avec la menstruation. « Les examens radioscopiques en série pratiqués pendant les périodes menstruelles décèlent une des complications les plus fréquentes du pneumothorax : l'épanchement idiopathique, que l'on aurait ignoré à coup sûr, sans le contrôle radioscopique » (Mme Rougy).

b) *Points de côté* : Certaines malades se plaignent de douleurs thoraciques tellement vives qu'elles doivent garder le lit pendant plusieurs jours. Le plus souvent, ces signes sont moins accusés et ces malades présentent des points de côté apparaissant avant leurs règles et disparaissant avec elles.

Tous ces troubles, que nous avons classés sous le titre de réactions focales, se voient avec une très grande fréquence. Parfois, ils sont associés à de la température, ou à une aménorrhée. Mais on les rencontre très souvent isolés. Leur pronostic, dans ce

cas, paraît moins grave. Cependant, ils méritent d'être traités pour éviter l'apparition de réactions plus importantes et une aggravation de l'état pulmonaire.

Les troubles menstruels que nous allons étudier maintenant sont moins propres à la tuberculeuse : on les rencontre souvent chez la femme normale. Nous allons cependant les décrire, car les tuberculeuses pulmonaires présentent fréquemment ces troubles, soit seuls, soit associés à ceux que nous avons précédemment exposés.

5° Troubles génitaux accessoires.

a) *Douleurs abdominales* : Ces douleurs siègent dans le bas-ventre, soit localisées d'un seul côté, soit s'étendant à tout le pelvis. La malade est parfois obligée de garder le lit ; parfois, elle peut continuer sa vie sanatoriale ordinaire. Dès que les règles apparaissent les douleurs cessent, souvent un ou deux jours seulement après l'apparition de celles-ci. Il arrive à ces femmes de localiser parfaitement leurs douleurs et de pouvoir préciser quel est « l'ovaire » dont elles souffrent.

b) *Douleurs lombaires* : Qui sont plus rares et en général associées aux précédentes.

c) *Leucorrhée* : Qui peut être très abondante. Elle se rencontre surtout chez des femmes ayant un passé génital de métrite, salpingite, mais peut se voir chez des malades indemnes de toute lésion génitale.

6° Troubles divers.

a) Nous classerons d'abord, dans ce paragraphe, les nombreux troubles banaux que décrivent beaucoup de femmes : elles accusent des migraines, des vomissements, des fermentations intestinales, souvent une nervosité excessive.

b) Certaines tuberculeuses présentent à l'approche de leur incident menstruel, une voix couverte. L'examen laryngoscopique montre peu de chose ; parfois un peu de congestion de la région aryténoïdienne ; parfois rien.

c) Des malades se plaignent de l'apparition de douleurs articulaires qui sont rythmées par leur période cataméniale. Ces algies apparaissent le plus souvent dans des articulations qui ont déjà présenté de l'arthrite bacillaire. Certaines lésions de la peau vont aussi augmenter à ce moment-là. Des eczémas manifesteront, par exemple, un regain d'activité.

Nous terminons ici la liste des troubles menstruels observés chez la tuberculeuse pulmonaire. Il est rare de les trouver isolés comme nous les avons décrits. Une même malade présentera, par exemple, de la dysménorrhée et de la température, ou de l'aménorrhée et des hémoptysies récidivantes à chaque période menstruelle.

Nous allons rapporter maintenant l'observation d'une de nos malades qui illustrera ce rapide exposé. On verra chez elle, marchant de pair, l'aggravation

de ses troubles menstruels et l'aggravation de sa tuberculose :

Mme R..., infirmière, âgée de 35 ans, entre aux Sanatoriums de la Seine, à Hauteville, en mai 1935.

Elle nous dit avoir été réglée à 13 ans, et, depuis lors, ses périodes menstruelles ont toujours été régulières.

Elle a eu une fausse couche en 1923, à la suite de laquelle elle a présenté un peu de métrite, traitée pendant un mois ou deux par des ovules.

Elle accouche, en 1925, d'une fille, qui est actuellement bien portante.

En 1926, elle fait une autre fausse couche et, comme elle continue à avoir des métrorragies, on pratique un curettage en janvier 1927. Puis ses hémorragies arrêtées, elle retourne chez elle. Mais, comme elle se sentait fatiguée, son médecin la fait radiographier et porte le diagnostic de tuberculose pulmonaire ; ses examens de crachats sont d'ailleurs positifs.

Donc : *début de sa tuberculose pulmonaire* en février 1927.

A ce moment-là, elle ne voit plus ses règles : *aménorrhée passive*.

On lui crée un pneumothorax droit en mars 1927, à la suite duquel, on constate une *grande amélioration* : son expectoration devient négative et ses *règles réapparaissent* en mai 1927. Elles sont tout à fait normales.

Pendant quatre ans, elle mène une vie active.

En 1930 : *Rechute* : on découvre une lésion cavitaire du poumon gauche. Elle s'aperçoit alors que sa *température prémenstruelle atteint 37°8* pendant huit jours, environ.

Examens de crachats positifs.

En juin 1931 : *Création d'un pneumothorax gauche*,

à la suite duquel les bacilles disparaissent, ainsi que la *fièvre prémenstruelle*.

En 1933 : *Abandon du pneumothorax droit*. Le poumon droit semble guéri. Pendant deux ans, la malade mène une vie absolument normale.

En mars 1935, *la malade se remet à cracher* et sa *température prémenstruelle apparaît à nouveau* : 38°. Son expectoration est de nouveau positive et on trouve sur ses radiographies, une cavité du côté droit. Cette femme se repose chez elle, mais, son état s'aggravant, on l'envoie à Hauteville, aux Sanatoriums de la Seine, en mai 1935.

Depuis son arrivée ici, on a constaté que sa *cavité droite augmentait de volume*, et que sa température prémenstruelle devenait aussi *menstruelle*, inscrivant des clochers à 38°2.

On lui propose une thoracoplastie du côté droit, après avoir essayé de reprendre son ancien pneumothorax.

En septembre 1935, sa température menstruelle est devenue aussi *post-menstruelle* et cette malade, comprenant l'aggravation de son état, accepte de se faire opérer.

Cette observation nous a paru tellement typique, que nous avons tenu à l'exposer ici avec quelques détails, avant d'aborder le problème de la pathogénie de ces troubles menstruels.

III. — ETUDE PATHOGENIQUE DES TROUBLES MENSTRUELS CHEZ LA TUBERCULEUSE PULMONAIRE

Nous allons passer en revue les diverses théories, essayant d'expliquer la cause de ces périodes menstruelles anormales. Au cours de cette énumération, nous dégagerons les points importants qui vont nous servir à construire une théorie plus moderne, basée sur les insuffisances hormonales.

a) Leuret et Caussimon écartent d'abord le rôle des maladies infectieuses en général, au cours desquelles on ne voit qu'exceptionnellement une fièvre menstruelle et le rôle des infections génitales : l'autopsie d'une femme tuberculeuse morte pendant une période menstruelle fébrile, ne montre aucune lésion de ses deux ovaires.

b) La théorie toxique, longtemps admise, s'est transformée en faisant supposer que ce sont les produits de sécrétion ovarienne qui jouent le rôle qu'on attribuait à des produits toxiques indéterminés.

« Le sérum sanguin d'une femme en hyperthermie menstruelle détermine une élévation de la température normale d'un cobaye » (Leuret et Caussimon).

c) Les théories vaso-motrices et nerveuses permettent d'expliquer certains faits :

Avant leurs règles, beaucoup de femmes sont congestionnées ; elles ont des bouffées de chaleur, des épistaxis parfois.

Chez les tuberculeuses pulmonaires, on voit à cette période-là, des hémoptysies. Tous ces signes s'amendent avec l'apparition du flux menstruel.

Pour expliquer ceci, voyons ce qui se passe chez la femme normale. D'après Caussimon :

« 1° Immédiatement avant et pendant les règles, les températures rectale et axillaire semblent varier en sens contraire.

« 2° Ces variations de sens opposé entre ces deux types de température sont le résultat de réactions vaso-motrices centrales et périphériques correspondantes.

« 3° La réaction thermique menstruelle de type normal semble s'effectuer en deux temps :

« Dans un premier temps, l'hyperthermie pré-menstruelle correspond à une vaso-dilatation viscérale.

« Dans un deuxième temps, l'hypothermie menstruelle correspond à la vaso-constriction thoraco-abdominale qui vient corriger progressivement et arrêter la vaso-dilatation utéro-pelvienne. »

Chez la tuberculeuse pulmonaire, on pourra observer une réaction thermique anormale due, soit à l'exagération des réactions vaso-motrices précédemment décrites, soit à leur perturbation.

Le Sympathique et le Parasympathique conditionnent ces réactions vaso-motrices.

Dans le cas de réaction menstruelle normale, c'est-à-dire avec abaissement de la température pendant les règles, il paraît y avoir hypovagotonie.

Dans le cas de réaction menstruelle anormale, il y a hypervagotonie. Ces faits correspondent aux travaux de H. Schmidt sur l'excitabilité du nerf pneumogastrique dans l'hyperthermie. Mais d'où vient le point de départ de cette hyper ou hypo-excitation du Sympathique ? Le point de départ serait utéro-ovarien. D'où la théorie endocrinienne :

d) Cette théorie endocrinienne paraît être à la base de la pathogénie de ces troubles.

Déjà en 1913, M. Bezançon disait : « Dans les hyperthermies prémenstruelles, si la tuberculose est indiscutablement une des grandes causes cliniques du syndrome, l'hyperthermie et les troubles sont d'ordre ovarien et, par suite, peuvent être en rapport avec un mauvais fonctionnement de l'ovaire, indépendamment de toute tuberculose. »

Pour cet auteur et pour Caussimon, il faut rechercher dans le corps jaune la cause principale des troubles menstruels. Le corps jaune aurait une action hypotensive et vasodilatatrice et pourrait provoquer une élévation de la température.

Ces auteurs insistent sur le fait que le corps jaune n'agit pas seul, mais avec la glande thyroïde ; il détermine de l'hyperthyroïdie, qui entraînerait à son tour une élévation de la température centrale.

J. Paraf et P. Delié, plus récemment, ont repris la question. Pour eux, l'ovaire garderait sa fonction

physiologique intacte et il faudrait faire intervenir l'action modératrice du corps jaune, qui freine l'action de la folliculine. Cette action freinatrice manquerait chez certaines tuberculeuses et expliquerait les troubles qui surviennent dans cette période. « Au début de l'écoulement, l'action modératrice du corps jaune sur l'hypophyse ayant cessé, la sécrétion de la folliculine s'intensifie. La folliculine mise ainsi brusquement en circulation n'est-elle pas néfaste à l'évolution de la tuberculose pulmonaire, en raison de sa destruction dans le champ de l'hématose ? » (Paraf et Delié).

Certains auteurs, en effet, ont signalé que la folliculine serait détruite au niveau du poumon par oxydation.

Ces théories endocriniennes sont d'un intérêt capital dans l'explication des troubles menstruels. La thérapeutique de ces troubles par les hormones repose d'ailleurs sur elles, et nos essais nous ont permis de conclure que chez certaines malades, une thérapeutique de substitution par la folliculine donnait d'excellents résultats, parce qu'on était sans doute en présence d'hypofolliculiniques. Chez d'autres malades, au contraire, aucun résultat n'était obtenu, ces malades étant sans doute des hyperfolliculiniques. Chez plusieurs de ces femmes, d'ailleurs, nous avons alors essayé d'injecter des extraits de corps jaune, avec quelques résultats pouvant peut-être confirmer cette hypothèse. Nous aurions voulu contrôler ces faits par des dosages de folliculine dans le sang et

les urines. Mais l'impossibilité matérielle de le faire, nous a obligé d'abandonner cette idée.

Ces hyper et hypofolliculinismes signent un déséquilibre endocrinien à point de départ ovarien. Les rapports de la thermogénèse avec les glandes endocrines sont connus depuis longtemps. « L'hyperthermie est fréquente dans les périodes menstruelles ; elle se lie souvent à l'hyperfonctionnement des ovaires » (Salmon, *Presse Médicale*, 1934).

Mais l'ovaire n'est pas seul à jouer un rôle : d'autres glandes endocrines interviennent : la thyroïde et l'hypophyse par exemple. De plus, on doit ajouter à ce déséquilibre endocrinien, le déséquilibre sympathique dont nous parlions tout à l'heure, et qui serait peut-être déclenché par lui. Les troubles menstruels seraient donc produits par un déséquilibre endocrino-sympathique.

Cette théorie peut expliquer le point de départ des périodes menstruelles anormales, mais ne permet pas de comprendre l'aggravation de la tuberculose pulmonaire qui les accompagne. De nombreux auteurs ont essayé d'éclaircir cette question. Dans la période qui précède les règles, la tuberculeuse présente des phénomènes congestifs ; les râles augmentent parfois à l'auscultation, elle peut avoir des hémoptysies.

« La circulation pulmonaire est violemment exagérée et tout le sang de l'organisme passe au travers de ce filtre, en partie détérioré et infecté » (Caussion).

« Pourquoi n'y aurait-il pas, au moment de cette

vaso-dilatation pulmonaire menstruelle, pénétration du bacille de Koch dans le sang ? Pourquoi la gravité de la réaction menstruelle ne tiendrait-elle pas, dans certains cas, à l'élément infectieux lui-même ? » (F. Leuret).

« Serait-il donc absurde de penser qu'il se produit, au moment des réactions vaso-motrices menstruelles, au moment où toutes les lésions sont en quelque sorte submergées par le sang, une bacillémie plus ou moins discrète ? » (F. Leuret).

Plusieurs auteurs ont recherché cette bacillémie pendant les périodes menstruelles fébriles : Caussimon et Leuret ont vu des bacilles de Koch dans le sang, par examen direct et par inôculation au cobaye. Par examen direct, ils ont trouvé 10 cas positifs sur 34, et ceci surtout, les deuxième et troisième jours des règles. Par inoculation au cobaye, ils ont obtenu 19 % de résultats positifs.

J. Valtis et Jeanne Hisiewicz ont recherché les éléments filtrables du bacille de Koch pendant la période menstruelle, chez des malades atteintes de tuberculose pulmonaire apyrétique, non évolutive. Deux fois sur cinq, ils ont pu confirmer les examens précédents.

Léon Bernard et Desbuquois, eux aussi, ont obtenu une proportion assez élevée de cas positifs : 33 %, et ces auteurs concluent que l'infection du sang circulant à la période des règles, chez les tuberculeuses, semble pouvoir se faire, soit par la forme acido-résistante du bacille de Koch, soit par sa forme filtrante.

La preuve de cette bacillémie au cours des périodes menstruelles anormales chez les tuberculeuses paraît indiscutable, et c'est elle qui doit être responsable des nouveaux ensemencements pulmonaires et des poussées évolutives si fréquentes. Les lésions tuberculeuses sont souvent bien enkystées et ne donnent alors aucune manifestation clinique. C'est dans ces cas, en général, qu'aucune réaction menstruelle n'est observée et qu'un bon pronostic pulmonaire peut être porté. Mais si une malade est porteuse de lésions mal enkystées, on comprend parfaitement qu'au moment de la poussée congestive menstruelle, l'inondation de ses lésions pourra produire une véritable septicémie bacillaire et un réveil produisant une poussée évolutive. De plus, des foyers secondaires pourront être ensemencés.

Sabourin disait : « On connaît très bien la structure intime de toutes ces formations secondaires, mais ce que nous savons moins bien, c'est le lien qui les rattache à la lésion première du sommet, c'est la voie qu'a suivie l'élément infectieux, pour aller s'implanter à une distance quelconque. »

A la lumière des nouvelles données sur la bacillémie, Caussimon écrit : « Nous croyons à l'existence de la septicémie bacillaire comme cause des foyers nouveaux pulmonaires ou à distance qui se forment après les menstruations fébriles, ou à la suite de réactions post-menstruelles graves. »

Puis, avec une rapidité variable, suivant les cas, la lésion évoluera à son tour, soit vers l'enkystement, soit vers la caséification.

De ce rapide exposé de la pathogénie des troubles menstruels au cours de la tuberculose pulmonaire, nous croyons que deux faits surtout sont à retenir :

- 1° Déséquilibre endocrino-sympathique ;
- 2° Bacillémie.

1° Déséquilibre endocrino-sympathique.

α) DÉSÉQUILIBRE ENDOCRINIEN

— Au niveau des ovaires : on observera soit un hypofolliculinisme, soit un hyperfolliculinisme et une action inverse du corps jaune.

— Au niveau de la thyroïde : une dysthyroïdie, ou parfois une hypo ou hyperthyroïdie.

— Au niveau de l'hypophyse, il doit exister fréquemment un dysfonctionnement du lobe antérieur responsable d'une anomalie dans les sécrétions des gonado-stimulines A et B, qui jouent un rôle dans les sécrétions ovariennes.

Le lobe postérieur, lui aussi, peut entrer en jeu et expliquer certaines élévations thermiques.

« Si la fièvre peut déterminer l'hyperfonctionnement de l'hypophyse, on ne trouvera pas illogique l'hypothèse que la rétention d'eau constatée chez les fébricitantes, soit attribuable à l'hypersecretion anti-diurétique de la post-hypophyse » (A. Salmon).

Ce déséquilibre endocrinien sera le point de départ du déséquilibre sympathique.

b) DÉSÉQUILIBRE^{*} SYMPATHIQUE

Le rôle du sympathique explique, dans les cas normaux, la vaso-dilatation prémenstruelle et la vaso-constriction qui suit.

Dans les cas anormaux, on observe des réactions anormales de ce centre.

2^o Bacillémie.

Elle a été trouvée au cours des périodes menstruelles anormales. Elle est expliquée par la poussée congestive prémenstruelle qui produit une inondation des lésions pulmonaires.

Elle explique les poussées évolutives et les ense-mencements secondaires au niveau du poumon et à distance.

DEUXIEME PARTIE

TRAITEMENT DES TROUBLES MENSTRUELS CHEZ LA TUBERCULEUSE PULMONAIRE

Le rôle aggravant de la menstruation chez la tuberculeuse ayant été démontré, l'idéal serait d'obtenir chez elle la suppression des règles et de créer une aménorrhée silencieuse passagère.

Nous avons déjà vu combien cet état, apparaissant spontanément chez des malades, leur était salutaire, permettant à l'organisme de lutter contre l'infection bacillaire. Ce véritable changement de sexe pourrait être le résultat d'une castration chirurgicale ou radiothérapique. Cette solution est difficile à réaliser en pratique, mais serait-il possible, par une thérapeutique médicale, de rendre ces périodes menstruelles normales, de supprimer ces fièvres, ces dysménorrhées, ces hémoptysies, « faire en sorte que les règles soient aussi faciles, aussi bien supportées que possible ». Les phthisiologues ont essayé les extraits ovariens totaux, qui ont parfois donné quelques améliorations, mais n'ont pas toujours confirmé l'espoir qu'on avait mis en eux. Les traitements symptomatiques n'ont qu'une action passagère.

Ce n'est qu'à la lueur des nouvelles acquisitions en physiologie ovarienne, qu'on s'est efforcé d'appliquer un traitement peut-être plus rationnel. Depuis quelques années, la folliculine, les extraits de corps jaune sont devenus d'une application courante en gynécologie. Grâce à eux, les syndromes d'hypo ou d'hyperfolliculinisme sont traités en injectant à ces malades l'hormone qui paraît insuffisante, ou parfois en essayant, par des doses assez fortes, d'inhiber un corps jaune trop actif. Ceci a été appliqué chez les tuberculeuses avec périodes menstruelles anormales.

J. Paraf et P. Delié ont publié, en 1932, quelques observations de malades traitées par extraits de corps jaune.

P. Bourgeois, dans un article de la « Revue de la Tuberculose » (1935), a exposé les résultats qu'il a obtenus avec la folliculine. Ces essais ont permis de construire des hypothèses sur la pathogénie des troubles menstruels, que nous venons d'exposer dans la première partie de ce travail.

Nous avons utilisé ces diverses thérapeutiques aux Sanatoriums de la Seine, à Hauteville, et devant les améliorations obtenues très souvent, nous allons donner ici quelques observations de ces malades.

Mais puisque tout ceci s'appuie sur la physiologie de l'ovaire et les hormones génitales féminines, il nous paraît utile de rappeler d'abord les diverses phases par lesquelles une femme va passer normalement pendant un mois.

RAPPEL DE PHYSIOLOGIE OVARIENNE NORMALE

Pendant 28 jours, différentes hormones entrent en jeu et produisent des transformations importantes au niveau des ovaires et de l'utérus.

Ce sont : les hormones anté-hypophysaires gonadotropes, appelées gonado-stimulines A et B, la folliculine et enfin la progestine. Ces deux dernières sont les seules qu'on peut utiliser à l'heure actuelle, en pratique courante, la préparation et la purification des gonado-stimulines A et B se heurtant à de très grosses difficultés techniques.

« D'une façon schématique, dit M. Douay, on peut admettre, si on divise le cycle œstral de la femme en quatre semaines, que la semaine des règles est une période de repos hormonal ; la première semaine qui suit les règles est la période de l'hypophyse ; la seconde semaine, une semaine intermédiaire, et celle de la folliculine ; la troisième semaine, une semaine prémenstruelle et celle de la lutéine. »

Mais le mécanisme intime de la menstruation est plus compliqué et, à un même moment, plusieurs hormones génitales sont sécrétées par l'organisme féminin, les unes ayant des actions stimulantes sur les autres ou parfois antagonistes.

1° Dès la fin de l'écoulement menstruel, le lobe antérieur de l'hypophyse augmente brusquement la sécrétion de *gonado-stimuline A* et commence à produire la *gonado-stimuline B*. Celles-ci vont avoir pour principale action de subir l'activité ovarienne

et de faire en sorte que cette glande sécrète ses hormones. Elles ont chacune un rôle bien déterminé : la première conditionne la *maturation folliculaire*, et la deuxième *transforme en corps jaune les follicules mûrs*. C'est le résultat des travaux récents de Hisaw, de Fevold, et de leurs collaborateurs de l'Université de Colombia, qui sont arrivés à isoler ces deux hormones à l'état de pureté.

Toutefois, certains auteurs restent encore opposés à cette interprétation ; pour eux, il n'existerait qu'une seule gonado-stimuline, qui déterminerait l'une ou l'autre action, suivant la dose et suivant l'état anatomique de l'ovaire. Aucune discussion n'est plus possible actuellement, devant l'isolement à l'état de pureté de deux gonado-stimulines distinctes.

Ces deux hormones gonadotropes ont un rôle tout à fait différent, mais cependant l'une ne peut agir sans l'autre.

Le phénomène de l'activation ovarienne par l'hypophyse peut être considéré comme un des plus complexes : « La gonado-stimuline A détermine d'abord une prolifération légère de la granulosa des follicules primitifs ; puis intervient la gonado-stimuline B à faible dose, qui est indispensable pour que ce follicule se creuse d'un « antrum » ; de nouveau, la gonado-stimuline A est nécessaire pour achever la maturation folliculaire ; enfin la gonado-stimuline B rentre en scène, à dose forte, pour déterminer la rupture folliculaire et la formation du corps jaune » (R. Rivoire).

Ces hormones gonadotropes pures ne sont pas encore dans le commerce. A leur place, on pourra certainement utiliser prochainement les Prolans A et B, qui sont des hormones voisines, sinon identiques, et qu'on trouve dans l'urine des femmes enceintes. Il est probable que leur séparation et leur préparation industrielle seront réalisées bientôt.

2° *La folliculine* est sécrétée par un follicule, dont la croissance va augmenter progressivement pendant une douzaine de jours. L'hormone est alors produite en très grosse quantité et on la retrouve dans les urines, à la dose de 150 à 200 unités par jour.

Son rôle est extrêmement important : les premiers physiologistes la nommaient « hormone sexuelle féminine ».

Son action principale est la *prolifération utérine*, qui porte à la fois sur le myomètre et l'endomètre, et qui s'accompagne d'un accroissement du réseau artério-veineux. En outre, elle augmente le tonus et la contractilité de la fibre musculaire utérine. Elle agit aussi sur la glande mammaire, mais ne peut déclencher la sécrétion lactée. Enfin, fait important, elle n'a aucune action stimulante sur l'ovaire, de fortes doses pouvant même déterminer un certain degré d'atrophie ovarienne. Au bout de quinze jours environ, le follicule, arrivé à maturité, fait saillie à la surface de l'ovaire. A ce moment, l'hypophyse augmente brusquement sa sécrétion de gonado-stimuline B et, sous son influence, la paroi du follicule éclate et l'ovule est mis en liberté. Il va cheminer le

long des voies génitales supérieures, après avoir été recueilli par le pavillon de la trompe, et descend vers l'utérus, à la rencontre possible d'un spermatozoïde qui le fécondera.

3° *La progestine, ou lutéine*, est sécrétée, pendant les dix jours qui précèdent les règles, par le *corps jaune*, qui est une véritable glande endocrine temporaire.

Lorsque l'ovule a été expulsé, le follicule devient le siège d'un travail histologique intense, et dans la cicatrice folliculaire apparaît le corps jaune. En outre de sa sécrétion de *progestine*, il produit lui aussi de la *folliculine*.

La prolifération de l'endomètre continue, mais va prendre un caractère particulier : Le réseau glandulaire va augmenter considérablement et se ramifier, prenant l'aspect d'une dentelle : « la dentelle utérine ». Ceci a pour but d'assurer la nidation de l'œuf, au cas où un spermatozoïde l'aurait fécondé. De plus, ces glandes utérines vont sécréter un liquide riche en glycogène, qui servira à sa nutrition. Mais ces transformations ne peuvent avoir lieu que si la folliculine a déjà agi, a déjà préparé la muqueuse utérine.

La lutéine a aussi une action sur la tonicité de l'utérus : elle inhibe la contractilité de ce muscle qui avait été provoquée par la folliculine et qui aurait pu nuire à la nidation de l'œuf.

L'antagonisme entre ces deux hormones est donc très net, lorsqu'on considère leur action sur la fibre

utérine ; au contraire, il n'existe plus, lorsque la prolifération de l'endomètre est seule en cause.

Cette phase est appelée « phase prégravidique » et va durer dix jours.

4° Dans une dernière période, *l'écoulement menstruel* apparaît.

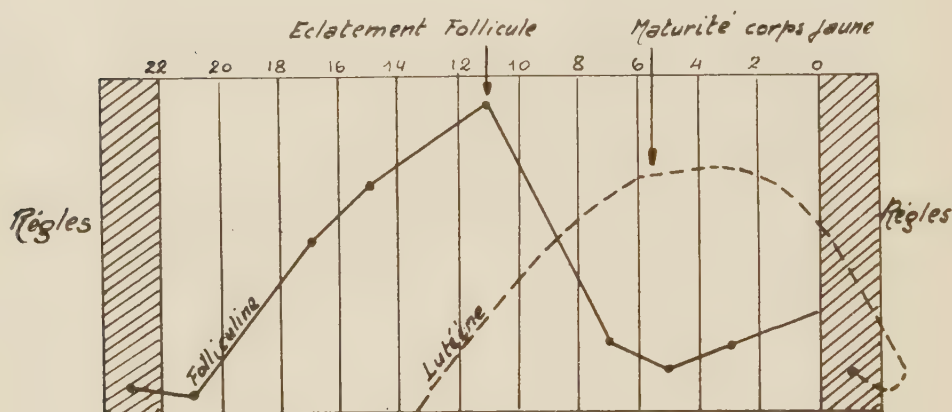
A ce moment, dans le sang de la femme, il y a une quantité maximum d'hormones ovariennes, folliculine et lutéine. L'élévation du taux de ces substances détermine, par voie réflexe, une diminution de la sécrétion de gonado-stimuline.

« La conséquence en est la dégénérescence du corps jaune, qui commence vers le 26^e jour, et la suppression des sécrétions de folliculine et de lutéine. La disparition du stimulus hormonal d'origine ovarienne fait que l'utérus se sépare brutalement des couches néoformées de sa muqueuse : c'est l'hémorragie menstruelle » (R. Rivoire).

Le muscle utérin a sa tonicité diminuée par la lutéine, qui agissait encore, il y a peu de temps, et l'écoulement sanguin durera quelques jours, jusqu'au moment où l'imprégnation de l'utérus par celle-ci aura disparu.

— Cette période menstruelle est terminée : les hormones ovariennes sont peu abondantes dans le sang et ceci va déclencher une augmentation de la sécrétion des gonado-stimulines et un nouveau cycle va suivre.

— Nous empruntons le schéma suivant à M. P. Bourgeois :



— Tant que l'œuf ne sera pas fécondé, la femme normale passera chaque mois par les différentes étapes que nous venons de décrire.

Par de nombreux travaux, on a essayé de connaître quels étaient les taux d'élimination de la folliculine dans les urines et le sang.

Nous allons rapporter ici ceux de Siebke Harald et Schuschania Platon, dans les cliniques des Professeurs Schröder et Gambarov :

Recherches dans les urines. — Les expériences de ces auteurs ont montré l'existence d'une courbe commençant à la fin des règles et augmentant progressivement jusqu'aux 11^e ou 9^e jours avant l'écoulement suivant. A ce moment-là, elle redescend brusquement. Pendant le flux menstruel, le plus souvent,

on ne trouve pas de folliculine, mais ceci n'est nullement absolu et il arrive parfois qu'on en extrait une petite quantité.

Au début du cycle, les valeurs sont de 10 unités-souris par litre. Vers le 9^e jour avant les règles suivantes, les valeurs maxima sont de 200 unités-souris, en moyenne. Ces chiffres sont variables chez les femmes normales, mais les courbes gardent toujours les mêmes aspects. La valeur totale de folliculine éliminée pendant un mois est d'environ 2.000 unités-souris.

Recherches dans le sang. — Il n'y a pas de folliculine vers le milieu du cycle, alors qu'elle se trouve en quantité maximum dans les urines. Au contraire, on en trouve immédiatement avant et après le flux menstruel.

Recherches dans les selles. — Les résultats sont moins précis, les causes d'erreur étant plus grandes. Les courbes obtenues suivent à peu près exactement celles des urines, avec cependant des quantités inférieures. Mais les chiffres sont sûrement au-dessous de la vérité, et l'on doit supposer que « le taux d'hormones constaté dans l'urine ne représente que la moitié des hormones sécrétées par le corps ».

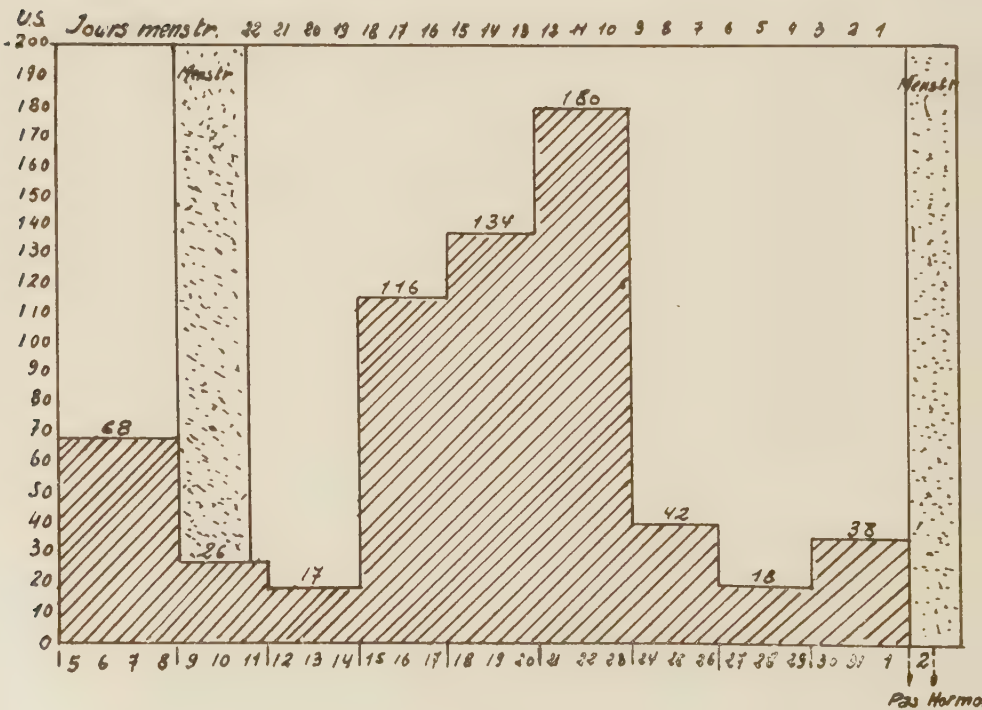
On peut donc évaluer à 4.000 unités-souris la quantité de folliculine que l'on peut extraire des urines et des selles d'une femme normale.

— Mais il est difficile de savoir si la production de la folliculine dans le corps humain et sa sécrétion marchent parallèlement. Est-ce que, lorsqu'une femme

élimine beaucoup d'hormones, on est en présence d'un hyperfolliculinisme, ou au contraire, est-ce que cette malade ne peut assimiler et utiliser cette hormone ? En pratique, on peut s'en tenir aux courbes obtenues et considérer comme normaux les chiffres que nous venons d'indiquer.

On parlera d'hypofolliculinisme lorsque la courbe sera plus basse et d'hyperfolliculinisme lorsqu'elle arrivera à dépasser 200 unités-souris, vers le neuvième jour avant les règles suivantes.

Voici, à titre d'exemple, un schéma des auteurs, dont nous avons résumé les travaux :



— Nous terminons ici l'étude du cycle menstruel chez la femme normale : nous retiendrons surtout de cet exposé l'ordre dans lequel les hormones entrent successivement en jeu ; en thérapeutique, ce sera en effet à ce moment-là que tel ou tel produit devra être injecté. On a la succession suivante :

Gonado-stimuline A ;

Gonado-stimuline B ;

Folliculine.

Vers le treizième jour :

Gonado-stimuline B ;

Corps jaune : folliculine, progestine.

Au cours de ces dernières années, les gynécologues ont essayé de traiter par ces diverses hormones les syndromes d'hypo et d'hyperfolliculinisme. Il est donc logique, chez les tuberculeuses, si l'on soupçonne, à la base de leurs troubles menstruels, un déséquilibre ovarien, de leur injecter l'hormone qu'on suppose déficiente et d'agir ainsi soit par substitution, soit en excitant une glande défailante. Nous allons maintenant étudier avec quelques détails ces divers produits et donner les résultats que nous avons obtenus en les utilisant.

FOLLICULINE

I. — Etude de la folliculine.

Dans ces dernières années, la question des hormones sexuelles a fait des progrès considérables et chaque jour de nouveaux travaux apportent de nouvelles connaissances sur l'endocrinologie ovarienne. Nous allons d'abord faire un bref historique de la question.

1° Historique

Des expériences sur les extraits ovariens avaient été faites dès 1912, par Iscovesco. L'année suivante, Aschheim s'était occupé de cette question. Mais c'est surtout en 1923 que la folliculine commence vraiment à être étudiée. Allen et Doisy utilisant la technique des frottis, imaginée en 1917 par Stockard et Papanicolaou, firent connaître « que l'injection de liquide folliculaire à des rats ou à des souris femelles castrées, fait apparaître chez ces rongeurs le cycle complet des modifications de la muqueuse vaginale, qui caractérise le rut ou œstrus ». De là, naquirent les notions d'unités-rat et d'unités-souris, qui furent

d'un gros intérêt pour apprécier les quantités d'hormones contenues dans les préparations.

Un matériel animal important était nécessaire pour arriver à des déterminations suffisamment exactes.

Les tentatives d'isolement de la folliculine, à partir de l'ovaire, restèrent infructueuses. Cette glande, en effet, déverse cette hormone au fur et à mesure de sa production, et il faut traiter une quantité énorme d'ovaires frais pour arriver à en isoler de la folliculine.

Le placenta fut ensuite utilisé comme matière première.

En 1927, Aschheim et Zondek démontrèrent la présence, dans les urines des femmes enceintes, d'énormes quantités d'une substance paraissant analogue à la substance active du liquide folliculaire.

Le travail d'extraction va maintenant être facilité et, deux ans plus tard, plusieurs chimistes isolèrent, à l'état cristallisé, la substance œstrogène des urines. Ce sont Doisy, en Amérique, Butenandt, en Allemagne, et Laqueur, en Hollande. Ce dernier auteur, avec ses collaborateurs, aurait réussi à isoler la folliculine du liquide folliculaire lui-même (1931).

D'autre part, Marrian, en 1930, isola de l'urine des femmes enceintes, une deuxième substance œstrogène cristallisée, paraissant moins active physiologiquement, et possédant une formule un peu différente. Son avantage était d'être plus abondante que l'hormone de Doisy et Butenandt.

Peu de temps après, Doisy isola, lui aussi, cette

nouvelle substance œstrogène et l'appela : théelol (par opposition à la théeline, qui désigne, en Amérique, la folliculine).

En 1931, Zondek reconnut que les urines de jument gravide contenaient d'énormes quantités de folliculine : 10.000 à 40.000 unités-souris par litre, et Girard réussit à en faire l'extraction la même année.

En principe, la méthode d'isolement de la folliculine consiste à extraire la fraction phénolique et à effectuer un classement des phénols d'après leur coefficient de partage entre l'éther et les liqueurs alcalines employées à diverses concentrations. En réalité, de nombreuses difficultés pratiques rendent ce travail très pénible.

Des recherches récentes ont montré la présence de folliculine chez l'homme et chez quelques mammifères mâles, ainsi que dans le règne végétal, où elle paraît commander le phénomène de la floraison.

Nomenclature

Le lecteur français risque souvent d'être dérouté par la multitude des désignations qu'il rencontre dans les mémoires étrangers relatifs aux substances chimiques œstrogènes. C'est pourquoi nous croyons bien faire de commencer ce chapitre en indiquant la nomenclature chimique systématique proposée en 1933 par Adam, Danielli, Dodds, King, Marrian, Parkes et Rosenheim (*Nature*, 1933, 132, 263).

Cette nomenclature est déduite de l'hydrocarbure

saturé fondamental appelé œstrane $C^{18}H^{30}$, qui est un 2 (ou peut-être 1) méthyl — 1,2 cyclopentano-perhydrophénanthrène.

A la substance chimique définie appelée dans les mémoires français folliculine, sont également attribués les noms suivants : cétohydroxy-œstrine, œstrone, théclin, menformon. A la substance appelée « corps de Marrian » sont également attribués les noms suivants : œstriol, trihydroxy-œstrine, théclol. En nomenclature systématique, ce serait un 3, 16, 17 trihydroxy — 1, 3, 5 œstratriène.

2° Propriétés physiques et chimiques de la folliculine.

Dans ce qui va suivre, il va s'agir uniquement d'une substance chimique bien définie, la substance que les Français appellent folliculine, que les Anglais appellent œstrone, que les Américains appellent théeline, que les Allemands appellent menformon.

La folliculine proprement dite se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline, répondant à la formule $C^{18}H^{22}O^2$. Les constantes physiques qui lui ont été assignées ont varié quelque peu suivant les auteurs et suivant l'ancienneté des travaux.

La folliculine s'accompagne, dans la nature, de substances satellites dont il est très difficile de la débarrasser ; ces impuretés, même en quantités mi-

nimes, peuvent avoir une influence sur le point de fusion ou le pouvoir rotatoire. Le point de fusion de la folliculine indiqué par Doisy est : F. 256°2. Le pouvoir rotatoire spécifique donné par Butenandt est $[\alpha] D = + 156^{\circ}$.

Bien que les solvants des lipides soient utilisés pour extraire la folliculine des produits naturels, la folliculine cristallisée ne s'y dissout pas très facilement. Parmi ses meilleurs solvants, on peut citer la pyridrine et la diéthylène de la glycérine. La solubilité de la folliculine dans l'eau est de 7 mmg. par litre (Girard). La folliculine est volatile et se sublime sans aucune altération entre 170 et 200°, sous le vide de deux millièmes de millimètre. Elle est extrêmement peu entraînable par la vapeur d'eau. Elle cristallise, tantôt dans le système orthorhombique, tantôt dans le système monoclinique. La courbe d'absorption de la folliculine est très caractéristique. Elle présente un maximum vers 284 m μ et un minimum très prononcé vers 250 m μ (Butenandt, Wurmser). Les deux atomes d'oxygène de la folliculine sont contenus, l'un dans un oxhydryle phénolique, l'autre dans un groupement cétonique. A ce double titre de phénol et de cétone, elle donne deux séries de dérivés : des éthers sels et des éthers oxydes d'une part, et des dérivés spécifiques de la fonction cétone, d'autre part.

La folliculine par hydrogénation donne un alcool secondaire, la dihydrofolliculine. Si l'on continue l'hydrogénation, on obtient le *Corps de Marrian*, que l'on trouve en grandes quantités dans l'urine des femmes enceintes.

LE CORPS DE MARRIAN

La formule du corps de Marrian, $C^{18}H^{24}O^3$, ne diffère de celle de la folliculine que par la présence des éléments d'une molécule d'eau. Il est cependant bien certain qu'il ne s'agit pas d'un hydrate banal, car il est très difficile de le déshydrater. Des expériences de Butenandt et de Marrian lui-même, il résulte qu'on peut le considérer comme le glycol α , correspondant à la fonction cétone de la folliculine.

Le corps de Marrian est la trihydroxyfolliculine. (Les Américains l'appellent théelol.)

TEST PHYSIOLOGIQUE DE LA FOLLICULINE

Nous rappelons que les propriétés œstrogènes de la folliculine s'estiment en provoquant chez les femelles castrées des petits rongeurs les modifications histologiques du vagin, caractéristiques de l'œstrus. C'est ce qui constitue le test d'Allen et Doisy. Si l'on injecte aux souris ou aux rates castrées, une dose d'hormone ovarienne égale ou supérieure à l'« unité », on observe dans les 48 heures des changements dans le contenu cellulaire du mucus vaginal. A quelques heures d'intervalle, les prélèvements montrent tout d'abord des amas de leucocytes caractéristiques du di-œstrus ou phase de repos. Bientôt apparaissent de grandes cellules pavimenteuses à noyaux et les leucocytes disparaissent progressivement des frottis : c'est le pro-œstrus.

A la période de l'œstrus complet, il n'y a plus de grandes cellules épithéliales, il n'y a plus que des cellules kératinisées typiques anucléées, de contour irrégulier, fortement colorées par l'éosine.

Les phénomènes histologiques régressent ensuite rapidement, les leucocytes réapparaissent et envahissent de nouveau les préparations.

La plupart des auteurs prennent comme test des « faits positifs » le stade d'œstrus complet avec kératinisation totale.

Il est nécessaire de mettre en expérience un grand nombre d'animaux, afin d'établir, pour chaque dose administrée, le pourcentage des réponses positives. C'est ce pourcentage même arbitrairement choisi qui définit l'« effet d'unité ». Il n'y a pas unanimité sur le pourcentage à adopter : il varie suivant les auteurs entre 50 et 100 % des animaux.

On observe des variations selon qu'on dissout l'hormone en milieu aqueux ou en solution huileuse.

Etant donné la réactivité différente des diverses races d'animaux, la Conférence de Londres de juillet 1932, organisée par la Société des Nations, a défini un standard de références de folliculine et une unité d'activité œstrogène.

Le standard de références est représenté par une masse de 20,9 grammes de folliculine cristallisée (d'origine équine) (A. Girard).

L'Unité est définie par le quantum d'activité œstrogène de 1/10.000 de milligramme de la substance standard à l'égard du test d'Allen et Doisy.

On a cherché à savoir quel était le poids de folliculine cristallisée standard qui correspondait à l'Unité-Rat d'Allen et Doisy. Après de nombreux essais assez contradictoires, sur lesquels nous n'insisterons pas, il semble maintenant qu'il faille admettre d'après les travaux récents que 1/10 de gamma de folliculine cristallisée standard représente environ la 1/25 ou la 1/30 partie d'une unité-rat Allen et Doisy, au lieu de 1/4 comme on semblait l'avoir admis primitivement (Hinglais H. et Hinglais M.) (1 gamma = 1 microgramme = 1/1.000 de milligramme).

LES HORMONES ŒSTROGÈNES DE LA JUMENT GRAVIDE

Toute une série de corps, parents de la folliculine, au point de vue chimique, et doués d'une activité physiologique analogue, a été découverte.

Zondek, ayant fait connaître que les urines des juments gravides renfermaient des quantités d'hormone œstrogène beaucoup plus considérables que l'urine des femmes enceintes, l'étude plus poussée des hormones œstrogènes en général a pu être faite, en particulier grâce aux méthodes de préparations mises au point par Girard.

En 1931, Girard arrivait à réaliser la première préparation réellement industrielle de la folliculine équine. Si l'activité physiologique de cette substance était sensiblement du même ordre de grandeur que celle de l'hormone de femme, elle présentait toutefois des constantes physiques différentes. Girard éta-

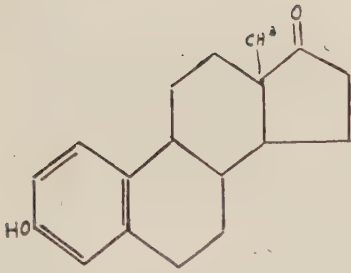
blit que sa folliculine équine renfermait : 1° une substance principale qui, d'après les travaux de Girard lui-même et de Laqueur, doit être considérée comme identique à la folliculine humaine, et 2° des substances œstrogènes satellites (équiline, équilénine et hippuline).

Nous nous permettons d'insister sur l'importance de cette folliculine d'origine équine, car les préparations commerciales de *folliculine pure* sont actuellement préparées en France, à partir d'urine de juments gravides.

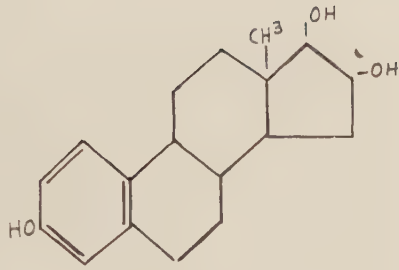
CONSTITUTION CHIMIQUE ET FORMULES DÉVELOPPÉES

La formule de constitution de la folliculine est connue à l'heure actuelle. Elle appartient à la même famille que le cholestérol, que les acides biliaires, que l'ergostérol et que la vitamine D : c'est un composé dérivé du phénanthrène. On voit que la formule de la folliculine consiste en une série de trois anneaux hexagonaux fusionnés à un anneau pentagonal, situé à une extrémité de la molécule. En outre, la folliculine contient deux atomes d'oxygène, contenus, l'un dans un oxydryle phénolique, et l'autre, dans un groupement cétonique.

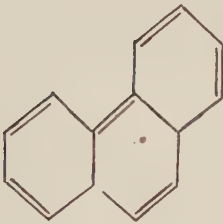
Par hydrogénation, on peut passer de la folliculine à un alcool secondaire : la dihydrofolliculine, puis, en poursuivant l'hydrogénation, à la trihydroxyfolliculine, ou corps de Marrian.



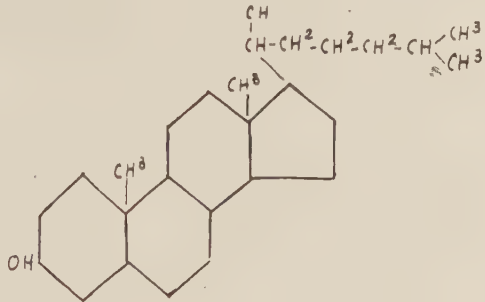
Folliculine



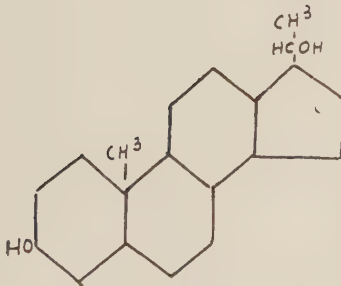
Corps de Marrian



Phénanthrène



Cholestérol



Pregnandiol

Les travaux de Marrian et de Butenandt ont montré la parenté étroite entre la folliculine et le cholestérol. Il est très probable que la folliculine possède la structure et la configuration stérique des stérols ; toutefois, la preuve définitive manque encore.

Le cholestérol serait la matière première avec laquelle l'organisme élabore vraisemblablement l'hormone par deux séries de transformations :

1° Amputation de la chaîne latérale, par oxydation avec formation d'un groupe carbonyle au point d'attache de cette chaîne.

2° Aromatisation du noyau porteur du groupement oxhydryle qui devient phénolique avec départ d'une molécule de méthane.

La réalité de ce processus est confirmée par la découverte de Butenandt dans les urines de femmes enceintes, d'un dialcool : le prégnandiol, qui est un terme intermédiaire de cette transformation. Le prégnandiol serait l'intermédiaire également de la transformation du cholestérol en lutéine, et en hormone sexuelle mâle.

PROPRIÉTÉ ŒSTROGÈNE ET CONSTITUTION CHIMIQUE

On sait depuis longtemps que certaines substances minérales possèdent une activité œstrogène relativement considérable : la houille, l'asphalte, etc...

L'activité œstrogène n'est pas une propriété spécifique. Elle semble, au contraire, appartenir à un grand nombre de corps, fort différents les uns des

autres, mais qui paraissent avoir comme caractères communs de posséder le squelette fondamental du phénanthrène. Ceci a un grand intérêt théorique : au fur et à mesure des progrès de la chimie endocrinienne, on s'aperçoit que les hormones ne sont que des substances relativement simples, obéissant aux grandes lois pharmacodynamiques. Girard et ses collaborateurs ont réussi à faire la synthèse des produits œstrogènes, en particulier la dihydrofolliculine, dont l'activité œstrogène paraît même plus grande que celles d'hormones naturelles.

SUBSTANCES CANCÉRIGÈNES ET SUBSTANCES ŒSTROGÈNES

La connaissance de la constitution chimique de la folliculine permet de faire des travaux très intéressants sur les substances cancérigènes dans leur rapport avec les substances œstrogènes. Cook et ses collaborateurs avaient, autrefois, découvert que certains carbures cycliques et leurs dérivés pouvaient déterminer l'apparition de cancers typiques du goudron, lorsqu'on les injectait à des animaux. Depuis que l'on connaît la formule de la folliculine et de ses dérivés, on a pu mettre en lumière la parenté existant entre ce groupe de corps et les carbures carcinogénétiques. Ainsi que le montre Dodds, le dibenzanthracène, par exemple, est à la fois carcinogénétique et œstrogénique. On peut rapprocher de ce fait les observations de Lowe et Engel, qui ont montré que les tissus cancéreux renferment une teneur normalement élevée de substances œstrogènes.

Ces travaux, assez récents, apporteront peut-être un peu de lumière sur la pathogénie du cancer.

Quoi qu'il en soit, il semble exagéré de songer que les injections de folliculine à des malades peuvent donner le cancer, et M. Torre Blanco (de Madrid), au Congrès de Gynécologie de 1935, dit : « qu'il ne croit pas que la folliculine à haute dose soit capable de déclencher le cancer ».

3° Propriétés physiologiques.

Nous ne ferons que rappeler ici les propriétés physiologiques de la folliculine, dont nous avons déjà parlé au chapitre précédent.

Cette hormone a deux fonctions bien différentes : une fonction végétative et une fonction générative (Schröder).

1° FONCTION VÉGÉTATIVE

« La folliculine préside au développement du tractus génital au moment de la puberté, elle stimule la croissance de la musculature utérine, tout en augmentant son tonus ; elle provoque le développement des glandes mammaires ; elle commande l'apparition des dépôts graisseux caractéristiques du corps de la femme, ainsi que les modifications si particulières de son bassin osseux ; elle déclenche l'apparition de l'ensemble des caractères sexuels secondaires psychiques et somatiques du sexe féminin » (Snœck).

2° FONCTION GÉNÉRATIVE

La folliculine préside aux diverses modifications cycliques ou menstruelles observées au niveau des organes génitaux et dans les caractères sexuels secondaires.

Son action essentielle est la prolifération utérine portant à la fois sur le myomètre et l'endomètre. Mais, même à doses massives, elle ne peut déterminer la prolifération glandulaire prégravidique de l'endomètre, qui sera l'œuvre de la progestine.

Elle agit aussi sur la glande mammaire, dont elle détermine une hyperplasie, sans pouvoir déclencher la sécrétion lactée. Injectée au mâle, elle a une action féminisante et produit de l'atrophie testiculaire.

II. — Essai thérapeutique.

1° Posologie et mode d'administration.

A. — DIVERS PRODUITS

De nombreux laboratoires préparent de la folliculine : nous ne saurions préconiser un produit au détriment d'un autre. Avec tous, nous avons obtenu de bons résultats. Cependant, quelques remarques s'imposent :

a) La plupart des fabricants livrent, dans le commerce, de la folliculine urinaire, extraite des urines de juments gravides. Certains préfèrent rester attachés à l'ancienne méthode, qui consiste à utiliser la folliculine ovarienne, qu'on prépare à partir du liquide retiré par ponction des follicules de de Graaf, de l'ovaire de jument.

Beaucoup d'auteurs concluent qu'il est indifférent d'employer l'une ou l'autre folliculine, qui est d'ailleurs une substance chimique définie et actuellement parfaitement connue. Nous les avons utilisées toutes deux et il nous a semblé, qu'en général, il fallait des doses moindres de folliculine ovarienne que de folliculine urinaire. Ceci est peut-être dû à des impuretés qui se trouveraient dans l'hormone extraite de l'ovaire.

b) On a constitué, en 1934, un étalon international de folliculine, formé de 30 grammes d'hormone, et on a pu définir à partir de cet étalon une Unité internationale pondérale, qui remplace l'unité physiologique usitée jusque-là.

Cette Unité internationale est la dix-millième partie d'un milligramme de folliculine cristallisée. Quand cette unité a été définie, les expérimentateurs pensaient qu'elle correspond à $1/5$ de l'unité-souris.

c) Les ampoules livrées dans le commerce sont en général de 250, 500 ou 1.000 Unités internationales. On trouve aussi du benzoate de folliculine, qui serait plus actif et déverserait d'une façon plus lente dans l'organisme son produit actif. Il est livré dans le commerce, dosé à 10.000 et à 50.000 Unités internationales. Cette dernière forme permet parfois d'obtenir des résultats favorables, avec une seule injection au cours du mois.

Il existe aussi des laboratoires qui préparent des ampoules et des tablettes contenant à la fois de la folliculine et des bromures. Chez des femmes nerveuses, cette association peut rendre des services.

d) En général, nous avons utilisé la folliculine injectable. Presque tous les fabricants livrent aussi des tablettes ou des liquides à prendre par la bouche. En effet, cette hormone n'est pas détruite par les acides, mais par voie buccale, elle est moins active, et des doses doubles ou triples peuvent facilement être employées. Nous ne nous sommes servis de cette voie que lorsque les troubles mensuels étaient peu mar-

qués, ou pour continuer, pendant quelques mois, un traitement chez une femme déjà soignée par injections et chez qui nous voulions surtout consolider les bons résultats obtenus.

e) Les injections sont faites intramusculaires, elles sont généralement indolores et n'ont jamais fatigué l'une de nos malades.

B. — DOSES

A notre avis, il est impossible de formuler des règles strictes pour l'administration de ce produit.

a) A quel moment doit-on faire les injections ?

Il paraît logique d'essayer d'agir en renforçant l'action de la folliculine, que sécrète déjà la femme, et d'administrer l'hormone dans la deuxième semaine qui suit les règles. Nous avons traité des malades en leur faisant suivre une cure folliculinique à partir du quinzième jour qui précède le début des règles suivantes ; d'autres, en leur commençant les injections au moment où leur fièvre prémenstruelle apparaissait, c'est-à-dire environ 8 à 10 jours avant le flux menstruel.

Ces deux méthodes nous ont donné des résultats favorables, et nous croyons que l'on peut, indifféremment, employer l'une ou l'autre. Cependant la deuxième méthode est peut-être meilleure pour les cas de température prémenstruelle élevée.

b) Quelles doses utiliser ?

Les gynécologues préconisent, en général, de très

fortes doses, surtout dans les insuffisances ovariennes primaires. Pour eux, des doses de 300 à 1.000 Unités Internationales, par jour, suffisent dans les insuffisances ovariennes secondaires.

M. P. Bourgeois injecte à ses malades 1.000 U. I. par jour, pendant 10 jours.

Chez nos tuberculeuses, nous commençons par 250 et 500 U. I. par jour, pendant 8 jours. Très souvent, la guérison est ainsi obtenue. Si aucune amélioration ne survient, nous augmentons les doses, et arrivons à 1.000 ou 2.000 U. I. par jour, pendant 10 jours. Lorsque les troubles menstruels ont disparu, nous entretenons quelque temps la malade, en lui faisant suivre une cure folliculinique par voie buccale.

Dans certains cas, un plus grand nombre d'U. I. nous semble utile, et, ce n'est que devant l'échec des doses que nous venons d'indiquer qu'on peut s'adresser au benzoate de folliculine et injecter 10.000 U. I. par jour, pendant 3 ou 4 jours. En cas d'insuccès, ce produit, dosé à 50.000 U. I., est notre dernière ressource. Sinon, il est inutile de continuer la folliculine. Une autre hormone est nécessaire.

2° Résultats obtenus.

Parmi les nombreuses malades que nous avons traitées par la folliculine, la plupart présentaient plusieurs troubles menstruels à la fois : cependant, pour essayer de voir plus clairement ce qu'on peut attendre d'une telle médication, nous allons donner ici, les

résultats que nous avons obtenus en reprenant la classification de la première partie de ce travail. Pour chaque trouble décrit et traité, nous donnerons le pourcentage des améliorations que nous avons observées et les remarques qui nous paraissent importantes. Les mêmes malades reviendront donc parfois dans divers paragraphes, mais il nous semble que cet exposé gagnera en clarté.

1° HYPERTHERMIE

Dix-huit de nos malades ont présenté ce symptôme. Nous englobons dans ce paragraphe, les hyperthermies prémenstruelles, menstruelles et post-menstruelles. Nous avons remarqué, en général, des améliorations rapides dans les fièvres assez élevées qui précèdent les règles ou les accompagnent. Au contraire, lorsque la malade n'accuse qu'une légère élévation thermique, 37°8 à 38° par exemple, les résultats sont moins nets. Toutes les malades dont nous parlons ici avaient, comme minimum de température, 37°8 ou 38°. Sur 18 cas, nous avons eu 10 grosses améliorations et guérisons. Donc, *pourcentage* : 55 % de résultats favorables.

2° AMÉNORRHÉE

Les aménorrhées passives ont toujours été respectées comme nous l'avons expliqué précédemment. Seules ont été traitées les aménorrhées actives. Les

symptômes observés au moment où le flux menstruel devait apparaître, étaient surtout de la fièvre et des douleurs.

Quatre de nos malades présentaient ces signes. Chez aucune, nous n'avons pu obtenir l'apparition des règles, et par la folliculine, il nous a été impossible d'améliorer les divers troubles qu'elles avaient.

Donc, *pourcentage* : 0.

Nous devons rapprocher de ces essais, ceux de M. P. Bourgeois, qui a publié, au début de cette année, quelques cas d'aménorrhées traités par cette hormone : chez certaines malades, il a pu observer une réapparition des règles, chez d'autres, une amélioration de leurs troubles.

3° DYSMÉNORRHÉE

Les tuberculeuses que nous avons eu l'occasion de suivre, et qui se plaignaient de ce symptôme, accusaient, en général, un retard parfois assez important. Certaines de nos malades ne pouvaient plus préciser la date de leurs règles. Dans cette catégorie, nous avons obtenu de très beaux succès.

Sur 13 cas, il y eut 8 guérisons ou améliorations.

Nous dirons donc, *pourcentage* : 60 % de résultats favorables.

4° RÉACTIONS FOCALES

Dans cette catégorie de malades, nous avons surtout observé des hémoptysies prémenstruelles ou

menstruelles et des points de côté. Une de nos tuberculeuses, qui n'avait, en temps normal, aucun signe perceptible à l'auscultation, présentait, à l'approche de ses règles, des petits râles au sommet d'un hémithorax.

Sur 7 malades, 4 améliorations, qui portent surtout sur les hémoptysies. Ces femmes n'ont plus eu de crachats hémoptoïques.

Donc, *pourcentage*: 57 % de cas favorables.

5° TROUBLES GÉNITAUX ACCESSOIRES

Les douleurs se rencontrent chez beaucoup de tuberculeuses pulmonaires dont les périodes menstruelles sont anormales. Mais elles sont très variables dans leur intensité et nous ne nous sommes occupés que de celles qui confinaient les malades au lit. La folliculine paraît avoir sur ce symptôme, une action très capricieuse, augmentant parfois les douleurs, souvent les améliorant. Sur 8 cas, 4 améliorations.

Donc, *pourcentage* : 50 % de bons résultats.

6° TROUBLES DIVERS

Il est difficile de se faire une idée exacte de la valeur thérapeutique de la folliculine sur les troubles variés qu'accusent les malades. Certaines femmes se trouvaient améliorées par quelques gouttes d'hormone prises par voie buccale : le psychisme de ces nerveuses devait être pour beaucoup dans ces guérisons

miraculeuses. Mais il semble cependant que dans beaucoup de cas, des migraines, des vomissements ont pu être calmés par ce traitement. Nous avons essayé de ne garder pour cette statistique que les malades paraissant sincères dans leurs opinions.

Sur dix femmes, huit furent améliorées.

Donc, *pourcentage* : 80 % de cas favorables.

Cette statistique nous montre qu'en général, la folliculine a une action certaine dans 50 à 60 % des cas, exception faite des aménorrhées, où nous n'avons eu que des échecs.

Nous reparlerons plus tard de ces mauvais résultats.

OBSERVATIONS

Nous allons maintenant rapporter ici quelques observations de nos malades. Nous gardons toujours la même classification que nous avons adoptée dès le début de ce travail, mais ces femmes ayant en général, plusieurs symptômes, nous donnerons leur observation au trouble menstruel prédominant.

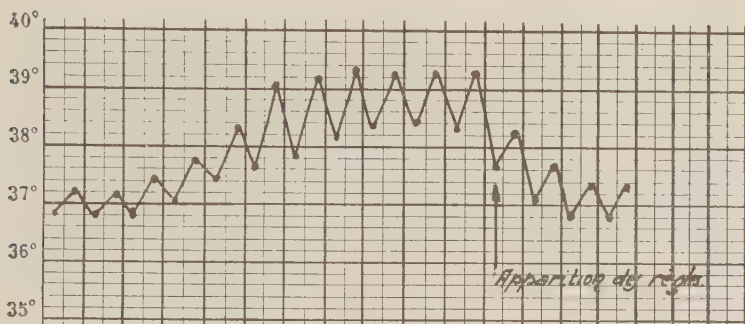
1° TEMPÉRATURE

Mme S..., âgée de 28 ans, mariée. Régée à 13 ans, toujours régulièrement. Sa maladie actuelle débute en 1928 par une hémoptysie. Après de nombreux séjours en sanatoriums, on lui tente un pneumothorax gauche, sans succès, en janvier 1935. Son expectoration est toujours positive: On vient de lui supprimer un traitement par les sels d'or, pour albumine.

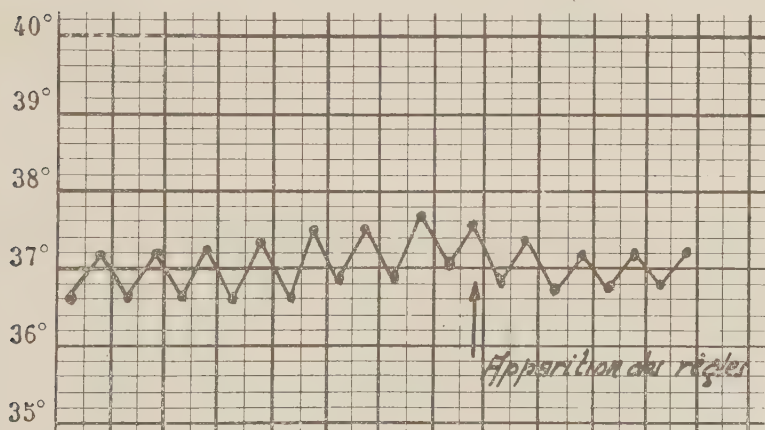
Au début de sa maladie, en 1928, elle constate une augmentation de sa température prémenstruelle, à 38°5, 39° et parfois même 40°.

Elle accuse aussi des migraines et des étourdissements. Après quelques années d'accalmie, cette hyperthermie reparait et, en juillet 1935, nous mettons cette malade à la folliculine. Dès la première série, sa température ne dépasse plus 37°5, et ses troubles divers ont disparu.

Chaque mois, cette malade reçoit ses 8 injections d'hormone, et ses périodes menstruelles sont actuellement normales. Au point de vue pulmonaire, son état



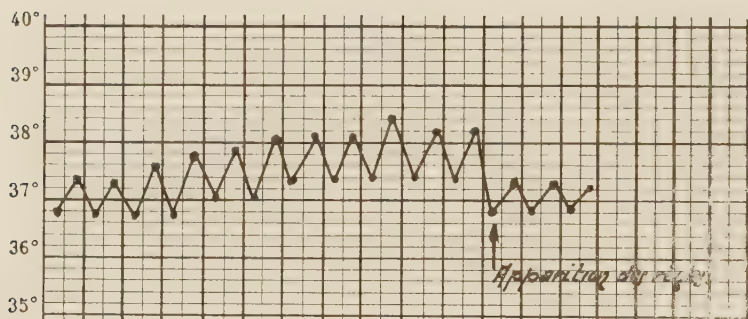
semble s'améliorer ; son expectoration diminue, ainsi que les râles perçus à l'auscultation.



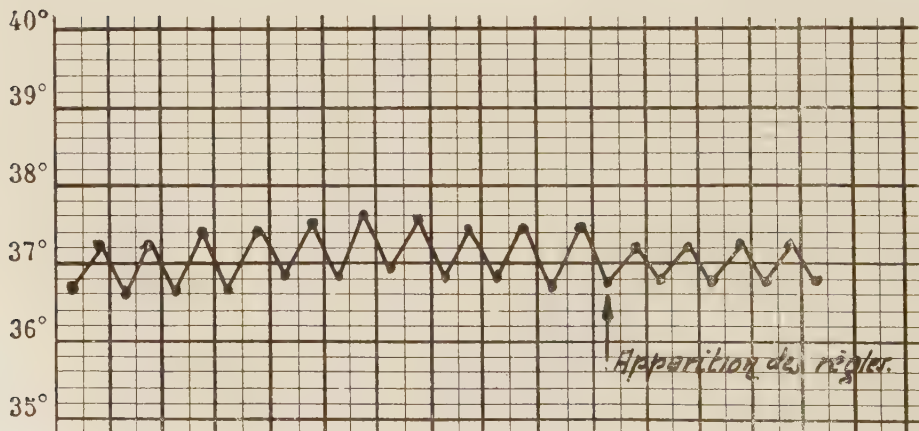
Mme P..., âgée de 30 ans, mariée, quatre enfants, pas de fausse couche. Régliée à 14 ans.

En novembre 1934, elle fait une pleurésie droite, son expectoration est négative. Elle constate à ce moment-là, une disparition de ses règles, qui dure deux mois. Puis cette aménorrhée cesse et sa température prémen-

truelle augmente, atteignant 38° et $38^{\circ}5$; des douleurs abdominales apparaissent, son expectoration devient bacillifère et on l'envoie au sanatorium.



Nous commençons, chez cette malade, une série de folliculine en juin 1935 et sa fièvre, avant l'écoulement menstruel, diminue : actuellement sa courbe de température est normale. Cependant, ses douleurs, quoique atténuées, sont encore assez fortes. Elle paraît s'améliorer au point de vue pulmonaire.



Mlle N..., pas d'enfant, pas de fausse couche. Régée à 14 ans. Aucun antécédent génital.

Une hémoptysie très abondante marque le début de sa tuberculose pulmonaire en novembre 1934. Son expectoration est positive. Avant cet incident, la malade avait remarqué un arrêt des règles. Puis elles repaissent avec d'abord, un certain retard. A partir de février 1935, elle voit tous les quinze jours assez abondamment. Sa température prémenstruelle augmente et atteint 37°8, 37°9. On met cette malade à la folliculine en juillet 1935. Après une première série : aucun résultat.

On continue ce traitement et la température baisse à 37°5.

Après plusieurs mois, sa courbe thermique est régularisée et atteint seulement 37°3. Sa dysménorrhée s'est légèrement améliorée, mais n'est pas encore absolument normale.

Peu de changements au point de vue pulmonaire, malgré un excellent état général.

Mlle D..., âgée de 27 ans. Pas d'enfant. Pas de fausse couche. Régée à 13 ans.

C'est une malade assez ancienne, qui eut autrefois un pneumothorax bilatéral. Elle fit plusieurs séjours dans des sanatoriums suisses où l'on décida, il y a deux ans, une phréni-alcoolisation gauche.

Elle arrive à Hauteville en août 1935, avec un mauvais état général, une expectoration bacillifère et une température prémenstruelle et menstruelle atteignant 38° et 39°.

Nous commençons presque aussitôt une série de fol-

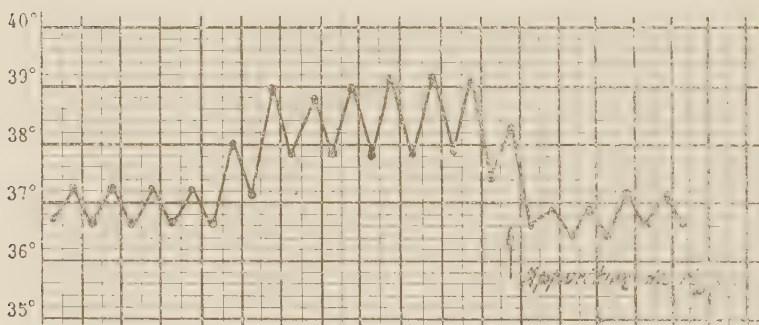
liculine, mais sans aucun résultat. Sa fièvre est toujours aussi élevée et continue parfois après la disparition de l'écoulement menstruel.

Son état pulmonaire ne cesse d'ailleurs de s'aggraver et la malade ne quitte plus son lit.

Mme M... (Observation du Sanatorium Mangini), âgée de 30 ans, est atteinte de tuberculose pulmonaire fibreuse diffuse prédominant aux sommets.

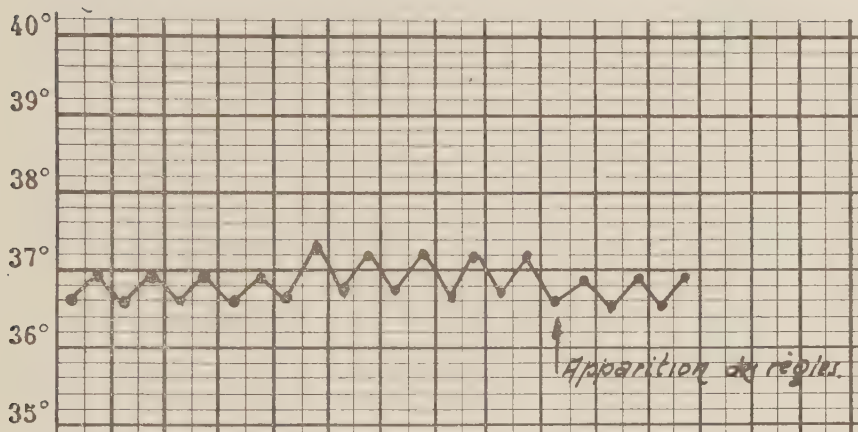
Elle a eu deux grossesses. En mai 1934, castration unilatérale pour kyste de l'ovaire.

Depuis qu'elle est au Sanatorium Mangini, sa température est normale jusqu'au moment des règles. Dans les huit jours qui les précèdent : hyperthermie à 39°, cessant avec l'écoulement menstruel. Celui-ci s'accompagne de fortes douleurs pelviennes.



En mars 1935, on commence une série de folliculine. La courbe thermique, depuis ce traitement, n'a plus dépassé 37°4 et tous les maux de cette femme ont disparu.

Après plusieurs cures d'hormone injectable, on a continué le traitement par voie buccale.



Mme O..., âgée de 32 ans. Pas d'enfant. Pas de fausse couche. Régliée à 13 ans.

Sa maladie actuelle débute en 1925. On la traite à ce moment-là par des injections de tuberculine. En 1934, elle rechute : sa température augmente, elle tousse, crache et son expectoration est bacillifère. Elle subit une série de sels d'or qui ne l'améliore pas. Son état général est pourtant excellent.

Lors de sa rechute, en 1934, elle constate une augmentation de sa température prémenstruelle à 38°, 38°2. Des points de côté très violents l'obligent à s'allier à l'approche de ses règles et son expectoration est plus abondante. Elle a, en général, six à huit jours d'avance.

Une cure de folliculine, commencée en juillet 1935, n'a donné aucun résultat. Sa température est restée la même, ses douleurs thoraciques sont toujours aussi vives.

Son état pulmonaire s'aggravant, on décide la créa-

tion d'un pneumothorax bilatéral qui semble agir favorablement sur ses lésions.

Nous avons essayé chez cette malade, devant l'échec de la folliculine, des injections d'extraits de corps jaune.

Nous reparlerons plus tard de cette observation.

2° AMÉNORRHÉE

Mlle B..., âgée de 21 ans, pas d'enfant. Pas de fausse couche. Réglée à 11 ans 1/2. Voit toujours régulièrement son écoulement menstruel, jusqu'au début de la maladie actuelle qui remonte à 5 ans. Des hémoptysies abondantes attirent l'attention de son médecin sur ses poumons et des examens de crachats sont positifs. Pendant deux ans, elle reste en sanatorium, où un traitement aurique paraît l'améliorer. Au cours de ce séjour en Dordogne, son aménorrhée reste stationnaire: au moment où son écoulement menstruel devrait apparaître, elle souffre dans le bas-ventre et sa température monte à 38° et 38°5.

On l'envoie à la montagne, à Hauteville, en février 1933. Un traitement par la tuberculine semble donner un bon résultat, puisque l'expectoration est redevenue négative.

Des séries de folliculine sont commencées en juillet 1935, et n'apportent aucune amélioration dans ses troubles menstruels.

Au bout de trois séries, on abandonne cette thérapeutique, pour essayer des extraits de corps jaune. Nous reparlerons de cette malade plus tard.

Mlle P..., âgée de 24 ans. Pas d'enfant. Pas de fausse couche. Réglée à 18 ans.

Le début de sa maladie actuelle remonte à janvier

1933 : elle tousse, crache et maigrit. Son expectoration est bacillifère. Création d'un pneumothorax droit en septembre 1934. Les bacilles disparaissent des crachats. Trois mois plus tard, à la suite d'une insufflation : perforation, pleurésie. On abandonne ce pneumothorax et la malade part pour Hauteville en mars 1935.

Deux ans avant qu'elle devienne tuberculeuse : aménorrhée passive. A partir du moment où ses lésions pulmonaires apparaissent, elle commence à souffrir à l'époque présumée de ses règles, et sa température monte à 37°8 pendant les huit jours qui précèdent les douleurs.

En août 1935, on lui commence un traitement par la folliculine. Après trois séries, aucune amélioration, et la malade quitte le Sanatorium avec les mêmes symptômes qu'avant cette thérapeutique.

Mlle T..., âgée de 18 ans. Pas d'enfant. Pas de fausse couche. Réglée à 11 ans. Elle voit ses règles assez irrégulièrement pendant quelques années. Il lui arrivait de rester deux mois sans les voir. Puis, peu à peu, ses périodes menstruelles se régularisent, jusqu'à sa maladie actuelle.

En mai 1934, elle se sent fatiguée, sa température monte à 38°, elle tousse et crache. On l'envoie en sanatorium où elle se repose quelques mois. Puis retourne chez elle où elle rechute en mai 1935 et vient à Hauteville.

En août 1935, elle dit n'avoir plus eu ses règles depuis trois mois. Mais au moment où elle devrait les voir, elle présente de l'hyperthermie et des douleurs assez fortes. Plusieurs séries de folliculine n'ont aucun effet sur ses troubles.

3° DYSMÉNORRHÉE

Mlle L..., âgée de 28 ans. Réglée à 15 ans, toujours régulièrement.

Sa maladie actuelle débute en 1929, par de la fatigue et une expectoration bacillifère. Un traitement par les sels d'or et plusieurs séjours en sanatoriums, aboutissent à des examens de crachats négatifs.

En novembre 1934, elle voit ses règles tous les quinze jours. Elle précise difficilement le jour où elle aura son flux menstruel. De plus, sa température monte à 38°, dans sa période prémenstruelle.

La folliculine, commencée en juillet 1935, régularise cette malade : actuellement, elle voit tous les 28 jours, parfois avec un ou deux jours d'avance. Mais sa température marque encore des oscillations prémenstruelles à 37°8 pendant quelques jours.

Mlle G..., âgée de 22 ans. Un enfant. Réglée à 15 ans. Métrite traitée par des ovules en 1934.

Une forte hémoptysie marque le début de sa maladie actuelle en 1930. Mais elle continue à mener une vie normale et à travailler jusqu'aux premiers jours de 1935.

A ce moment, une grande fatigue générale l'arrête, et, en mars 1935, on lui crée un pneumothorax. Elle vient à Hauteville en juin 1935, et, à son arrivée au Sanatorium, son pneumothorax est complètement symphysé. Un traitement aurique n'arrive pas à négativer son expectoration. Son état général est médiocre et elle maigrit. Elle accuse, au moment de ses règles, qui viennent très irrégulièrement, une voix couverte. Un examen laryngoscopique ne montre rien de particulier.

On met cette malade à la folliculine en juin 1935 : une première série améliore sa voix, mais elle voit son

flux menstruel avec cinq jours d'avance. Une deuxième série régularise l'apparition de ses règles, et on continue, chez elle, ce traitement qui paraît l'avoir guérie de sa dysménorrhée.

Mlle D..., 27 ans. Pas d'enfant. Une fausse couche à 20 ans. Réglée à 15 ans, tous les 28 jours.

Pleurésie à 17 ans. Métrite à 20 ans, soignée par des ovules. Au moment de cette métrite et de sa fausse couche, arrêt de règles consécutif qui dure six mois.

Sa maladie actuelle débute en décembre 1934, par de la bronchite. Son expectoration est négative. Elle vient à Hauteville au début de 1935, et nous dit être déréglée. Ses règles étaient restées légèrement irrégulières après sa fausse couche, mais, depuis qu'elle est tuberculeuse, elle ne peut plus préciser la date de sa prochaine menstruation. De plus, sa température monte à 37°9.

Chez cette malade, un traitement par la folliculine n'a donné aucun résultat : aucune influence sur la dysménorrhée ni sur la température. Cette thérapeutique a été abandonnée après trois séries.

Mlle G..., âgée de 20 ans. Aucun passé génital. Réglée à 14 ans.

Le début de sa tuberculose pulmonaire remonte à juin 1931. Elle fait alors plusieurs hémoptysies. Divers séjours en sanatoriums, semblent l'améliorer et cette malade arrive à ne plus cracher. Elle vient à Hauteville en novembre 1934. Ses lésions paraissent peu importantes; seulement une sclérose diffuse bilatérale, à prédominance droite. Elle accuse une dysménorrhée depuis deux ans environ. Ses règles apparaissent avec 10 ou 15 jours de retard.

Nous mettons cette malade à la folliculine en juillet

1935 et, après trois séries, elle voit son écoulement menstruel régulièrement tous les 28 jours.

Cette malade vient de quitter le Sanatorium avec des périodes menstruelles absolument normales et un parfait état pulmonaire.

4° RÉACTIONS FOCALES

Nous allons donner deux observations de malades ayant été traitées pour hémoptysies prémenstruelles :

Mlle B..., 27 ans. Un enfant. Pas de fausse couche. Réglée à 14 ans.

Le début de sa maladie remonte à 1932. On lui créa à cette époque, un pneumothorax droit, pour des lésions ulcéro-fibreuses du sommet, qui dut être abandonné un an plus tard. Elle vient à Hauteville à la fin de 1934.

Elle eut une aménorrhée passive qui dura six mois, en 1932, quand elle devint malade. Depuis qu'elle est en sanatorium, elle a des points de côté pendant les 10 jours qui précèdent ses règles, et, à ce moment-là, des crachats hémoptoïques, qui sont parfois de véritables hémoptysies.

Traitée par la folliculine à partir de juin 1935, elle n'a plus jamais vu de sang dans son expectoration pendant ses périodes prémenstruelles et menstruelles.

Mlle M..., 26 ans. Une fausse couche. Réglée à 14 ans.

Pleurésie gauche en 1932, pendant convalescence d'appendicectomie : légère expectoration, mais aucune analyse n'a été faite. Se repose chez elle pendant un an, puis part pour un sanatorium de plaine, où elle reste jusqu'en février 1924. Bacilloscopies alternativement positives et négatives.

En avril 1935, vient à Hauteville. A partir du mois de juin, elle accuse pendant les huit jours qui précèdent ses règles des crachats hémoptoïques.

On lui commence des séries de folliculine en septembre 1935. Elle continue à avoir quelques crachats rouges. Puis ces troubles ont disparu en octobre, novembre et décembre.

5° TROUBLES GÉNITAUX ACCESSOIRES

Les douleurs abdominales sont rencontrées très fréquemment. Les deux observations que nous allons rapporter rentrent dans cet ordre de troubles :

Mlle L..., âgée de 21 ans. Pas d'antécédents génitaux. Réglée à 12 ans. Tous les 26 jours.

En 1928, tumeur blanche du genou traitée à Berck. Dès ce moment, ses règles sont très douloureuses, la veille et le premier jour de leur apparition.

En janvier 1931, son expectoration est positive. Plusieurs séjours en sanatoriums. Quelques mois de traitement par les sels d'or, qui déclenchent des troubles intestinaux.

Depuis qu'elle est à Hauteville : ses bacilloscopies sont alternativement positives et négatives, son poids est stationnaire. Ses douleurs, au moment de l'écoulement menstruel, sont très fortes et l'obligent à garder le lit deux jours.

Plusieurs séries de folliculine ont amélioré cette malade : elle ne reste plus alitée dans les jours qui précèdent l'apparition de ses règles. Malgré cela, sa température prémenstruelle reste aux environs de 37°8.

Mlle C..., âgée de 22 ans. Réglée à 15 ans. Tous les 28 jours.

Fatigue générale en 1931, à l'occasion de laquelle un examen de crachats est négatif.

En 1932 : elle maigrit et tousse, son expectoration est bacillifère. Création d'un pneumothorax droit en octobre 1932, qui se complique de pleurésie en 1933, nécessitant plusieurs ponctions. Cette malade ne signale aucune modification de ses règles au début de sa maladie.

Mais depuis un an environ, elle présente pendant l'écoulement du sang menstruel de fortes douleurs, qui durent encore parfois lorsque son hémorragie est terminée. Des fermentations intestinales apparaissent à ce moment-là.

Un traitement par la folliculine, commencé en juin 1935, fut très efficace et fit disparaître ces douleurs et ces fermentations intestinales.

6° TROUBLES DIVERS

Nous allons rapporter l'observation d'une de nos malades, qui présente des arthralgies au niveau de son poignet gauche, au moment de ses règles.

Mme B..., âgée de 36 ans. Pas d'enfant. Pas de fausse couche. Réglée à 15 ans. Tous les 28 jours.

En 1928; plusieurs hémoptysies. Expectoration bacillifère.

En juin 1932 : arthrite tuberculeuse du poignet gauche.

Cette malade garde son articulation dans un plâtre pendant deux ans.

Elle entre aux Sanatoriums de la Seine à Hauteville, à la fin de 1934.

Pendant les huit jours qui précèdent ses règles, elle ressent de fortes douleurs dans son poignet malade.

Nous essayons de lui faire prendre de la folliculine par voie buccale. Cette thérapeutique a amélioré la malade, chez qui l'arthralgie a presque complètement disparu.

Nous arrêtons là l'énumération de ces divers cas. Nous avons traité jusqu'à aujourd'hui, 45 malades par la folliculine, avec des résultats très variables ; sauf pour les aménorrhées, où aucun succès n'a été enregistré par nous, les améliorations et guérisons représentent 50 à 60 % des cas. Chez certaines femmes, dont les troubles avaient disparu par injections d'hormone, nous avons assisté à leur réapparition, dès qu'on cessait cette thérapeutique. Il semble donc qu'il faut continuer plusieurs mois les cures folliculiniques, pour que les bons résultats obtenus restent durables.

III. — Echecs de cette thérapeutique. et leurs causes.

50 % des malades traitées par la folliculine sont améliorées. Les tuberculeuses pulmonaires guéries par cette hormone sont vraisemblablement des hypofolliculiniques et la substitution de la folliculine déficiente permet d'améliorer leurs troubles.

Voyons maintenant à quoi peuvent être dus les échecs auxquels nous nous sommes heurtés.

1° Tout d'abord, nous pouvions être en présence d'hypofolliculiniques graves ou d'afolliculiniques, et les doses injectées étaient insuffisantes. Dans certaines aménorrhées, par exemple, auxquelles s'associe un infantilisme génital plus ou moins complet, les doses doivent être très fortes.

Certains auteurs recommandent jusqu'à 250.000 unités internationales par semaine, pendant plusieurs mois. Certains laboratoires étrangers livrent dans le commerce des produits suffisamment actifs pour permettre ces traitements intensifs.

Chez ces malades, on pourra associer les extraits thyroïdiens, les toniques généraux comme le fer et l'arsenic, et les agents physiques.

2° Nous pouvions surtout être en présence d'hyper-

folliculinisme et le traitement qui s'impose est tout à fait différent : les symptômes sont dus à un excès de folliculine avec, en général, un défaut de progestine.

On peut classer dans cette catégorie les endométrites hémorragiques : ce sont des malades dont le follicule arrivé à maturité n'éclate pas, mais continue à sécréter de la folliculine.

La non-formation du corps jaune, et l'absence de progestine qui en résulte, causent une prolifération exagérée de la muqueuse utérine. Lorsque le kyste folliculaire a atteint un certain volume, il perd son activité sécrétoire et l'hormone folliculaire devenant insuffisante, ne continue plus à stimuler la croissance de l'endomètre. La chute du taux de la folliculine entraîne une hémorragie utérine avec nécrose de la muqueuse. Ces hémorragies sont très tenaces et parfois très graves.

Entre ces hémorragies, existent des phases d'aménorrhée plus ou moins longues.

Deux thérapeutiques peuvent être efficaces :

a) HORMONOTHÉRAPIE DE SUBSTITUTION.

Administration de *progestine*, à la dose de 6 à 8 unités-lapins en deux jours. Ce produit est extrêmement coûteux à l'heure actuelle.

b) HORMONOTHÉRAPIE DE STIMULATION.

Administration de gonado-stimulines ou de *prolans*. Le prolan B seul serait nécessaire pour provo-

quer la lutéinisation du follicule. D'ailleurs, les préparations actuelles de prolans contiennent surtout du prolan B et peu de prolan A. On injectera des doses assez fortes: 6 ampoules de 100 unités en deux jours.

Schockaert a utilisé un moyen très simple : une transfusion de 500 à 600 cc. de sang provenant d'une femme enceinte de moins de quatre mois.

Certains auteurs préconisent les lavements d'urines de femmes enceintes : un litre d'urines filtrées provenant de grossesse de moins de quatre mois, données en goutte à goutte rectal.

3° Lorsque la folliculine échoue, on peut aussi être en présence d'hypoprogestiniques ou d'aprogestiniques. Cette insuffisance hormonale, étudiée par les gynécologues, aboutit à un symptôme qui ne nous occupe pas chez nos tuberculeuses : la stérilité, que des doses assez fortes de progestine permettent de guérir : 100 unités-Clauberg : 5 injections de 20 unités pendant les 5 jours qui précèdent les règles.

4° Nous arrivons enfin aux hyperprogestiniques, dont le traitement est l'injection de folliculine, et qui rentrent par conséquent dans le groupe des malades que nous avons traitées.

D'ailleurs, ce syndrome est assez spécial et ne se rencontre que dans les cas de môle hydatiforme, de chorio-épithéliome, de folliculome lutéinisé, et de certaines tumeurs de la région hypophysaire.

5° On peut aussi être en présence de troubles des hormones gonadotropes hypophysaires. Ce syndrome est encore mal connu. Cependant, on peut supposer

que l'insuffisance de sécrétion des gonado-stimulines peut aboutir à des hypofolliculinismes et que la folliculine est encore à la base de la thérapeutique de ces troubles. Certains auteurs ont signalé l'abaissement du métabolisme basal, dans les cas d'aménorrhées par hypofolliculinisme et associent les extraits thyroïdiens à la folliculinothérapie.

Peut-être plus tard serons-nous mieux renseignés sur les indications des injections de prolans dans ces cas.

Nous voyons donc que lorsque les injections de folliculine ne nous ont pas donné les bons résultats attendus, il faut essayer une autre thérapeutique : soit la progestine, soit les prolans.

De l'exposé que nous venons de faire, il nous semble utile de retenir seulement une catégorie de malades : les hyperfolliculiniques, chez qui les injections de folliculine sont contre-indiquées. Une de nos malades qui présentait des symptômes d'endométrite hémorragique a reçu deux séries de folliculine : aucun changement ne s'est produit dans son état et ses hémorragies restaient aussi abondantes qu'auparavant. Nous allons lui commencer, le mois prochain, la progestine.

— La méthode que nous avons suivie dans notre expérimentation, est une méthode de tâtonnement, puisque nous essayons d'abord la folliculinothérapie et ce n'est que devant un insuccès que nous essayons les autres hormones ovariennes, sauf dans des cas très nets d'endométrite hémorragique où le dia-

gnostic peut être fait. Cependant, un moyen serait plus logique : ce serait, par des dosages de folliculine dans les urines et dans le sang, d'établir un diagnostic exact chez les malades que l'on va traiter. Mais ceci n'est possible que dans certaines grandes villes où des laboratoires spécialisés peuvent faire ces examens. Les sanatoriums, surtout ceux d'altitude, sont souvent éloignés des grands centres, et l'on ne peut se servir de ces méthodes. D'ailleurs, ces dosages sont, à l'heure actuelle, extrêmement coûteux et ne pourront que difficilement entrer dans la pratique courante, tant qu'une méthode de dosage chimique facile n'aura été trouvée.

Méthodes de dosage.

1° MÉTHODE PHYSIOLOGIQUE

C'est la seule, à l'heure actuelle, qu'on puisse utiliser. Mais elle demande un grand nombre d'animaux et un personnel spécialisé.

Elle s'appuie sur le principe suivant : L'injection d'hormone folliculaire provoque chez l'animal réactif (rate ou souris femelle castrée depuis au moins 15 jours), au bout de 48 heures, l'œstrus dont on recherchera les manifestations par examen cytologique du mucus vaginal.

Chez la femme enceinte, il est relativement facile de trouver la folliculine dans les urines où elle est

en grande abondance. Les difficultés sont plus grandes lorsqu'il s'agit d'une femme non gravide.

Rivoire préconise une méthode simple mais qui manque de précision, et ne peut donner que des approximations :

« Il suffit de recourir à un dosage approximatif en injectant à deux souris castrées l'extrait éthéré de 40 cm³ de sang, et en examinant, 24 heures après, un frottis des mucosités vaginales des animaux : si l'image histologique est faite d'un mélange de cellules épithéliales nucléées et anucléées, nous dirons que la folliculinémie est normale ; si l'on ne voit que des cellules anucléées, nous dirons qu'il y a excès de folliculine ; si, au contraire, il n'y a pas de cellules épithéliales, seulement quelques cellules muqueuses, le taux de la folliculine est très abaissé. »

2° MÉTHODE CHIMIQUE

Il n'existe pas encore de méthode chimique courante pouvant donner des résultats précis.

Nous avons eu connaissance de la méthode de Cohen et Marrian qui s'appuie sur la réaction colorée de Kober, en la modifiant. Mais ces dosages sont effectués avec des urines de grossesse où les quantités de folliculine sont beaucoup plus importantes.

Cette méthode colorimétrique paraît cependant assez sensible, puisque 300 cc. d'urines suffisent.

Dans leurs conclusions, les auteurs disent : « Le test coloré quantitatif est certainement aussi précis,

sinon plus précis, que l'essai par la méthode biologique, et peut être effectué en quelques minutes, tandis que plusieurs jours au moins sont nécessaires pour le test par la méthode biologique. »

Il est vraisemblable que dans un avenir prochain, cette méthode colorimétrique ou une autre sera mise au point et applicable aux urines féminines, en dehors de la grossesse.

— Dans les grands centres, il sera donc possible de faire pratiquer par un laboratoire, ces dosages : trois examens d'urines sont utiles : le cinquième, le quinzième et le vingt-cinquième jour du cycle menstruel. Un examen de sang seulement sera nécessaire, vers le milieu du cycle menstruel : le quinzième jour. A ce moment, chez la femme normale, on ne trouve pas de folliculine dans le sang.

La réponse du laboratoire permettra de diagnostiquer des hypo ou des hyperfolliculinismes, et de traiter la malade par l'hormone voulue.

— Dans les sanatoriums isolés des grandes villes, on essaiera d'abord la folliculine et ce n'est que devant l'échec de cette thérapeutique qu'on aura recours à la progestine et aux prolans. On agira ainsi en attendant que les chimistes mettent à notre disposition une méthode simple de dosage.

CORPS JAUNE

Certaines malades, chez qui les injections de folliculine n'avaient donné aucun résultat favorable, ont été traitées par nous au moyen d'extraits de corps jaune.

Nous allons, dans un court chapitre, étudier cette véritable glande endocrine, et donner les résultats que nous avons obtenus au moyen de cette thérapeutique.

I. — ETUDE DU CORPS JAUNE

Nous allons étudier l'hormone que sécrète le corps jaune, c'est-à-dire : la progestine ou lutéine.

1° HISTORIQUE

En 1929, les travaux de Corner et Allen ont marqué une étape décisive dans l'étude de la progestine.

Depuis longtemps, son existence était soupçonnée et l'on doit citer les noms de Courrier et de Lœb, qui s'étaient occupés de la question. Mais ce n'est qu'en 1929 qu'on put préparer des extraits de corps jaune capables de provoquer chez l'animal, les mo-

difications de la muqueuse utérine, qui caractérisent la phase prégravidique.

En 1934, la progestine cristallisée put enfin être préparée par plusieurs physiologistes et chimistes :

En Allemagne : Butenandt et ses collaborateurs, Slotta, Ruschig et Fels ; en Suisse : Hartmann et Wettstein ; en Amérique : Allen et Hisaw.

2° PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Avant de faire une rapide étude chimique de l'hormone du corps jaune, nous allons donner quelques précisions sur les unités qui servent à doser ce produit :

« L'unité-lapin, d'Allen et Corner, est la plus petite quantité de progestine qui, injectée en cinq jours à une lapine castrée, mise au préalable en état de rut par la folliculine, provoque dans l'endomètre, les signes de la phase sécrétoire, préparatoire à la nidation de l'œuf. »

Certains pharmacologistes ont adopté l'unité-Clauberg et le titrage suivant :

« Chez la lapine impubère, l'action successive de doses convenables de folliculine et d'hormone du corps jaune, détermine un développement rapide de l'utérus, accompagné d'une congestion intense et d'une prolifération de la muqueuse, dont les replis constituent sur la coupe histologique, un aspect « en dentelle », très particulier. »

Donc, dans le test d'Allen et Corner, on utilise une

lapine en état de rut, puis castrée ; dans le test Clauberg, une lapine impubère.

Essayons maintenant d'étudier ce que l'on connaît de la composition chimique de la progestine :

De même que les propriétés physiologiques de la folliculine ne sont pas l'apanage d'un individu chimique, il semble bien qu'il existe plusieurs progestines. De nombreux auteurs travaillent en ce moment sur des hormones de corps jaunes cristallisées : En Allemagne : Butenandt, Slotta et Ruschig ; en Suisse : Hartmann et Wettstein ; en Amérique : Allen.

Butenandt pense avoir isolé la véritable hormone, dont la formule serait $C^{21}H^{30}O^2$; son activité correspondrait à 0 mg. 75 et le point de fusion serait de : $128^{\circ}5$.

De leur côté, Slotta et Ruschig annoncent avoir isolé du corps jaune, quatre substances cristallines « lutéo-stérone » A, B, C et D.

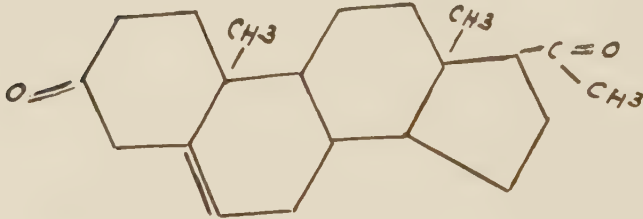
« Les lutéo-stérone C et D, administrées dans une certaine proportion, que les auteurs n'indiquent pas, formeraient « ensemble » l'hormone véritable. La stérone C serait identique à l'hormone de Butenandt. En y joignant la lutéo-stérone D, dans la proportion « spéciale » de Slotta, l'activité en serait augmentée dans la proportion de 1 à 6 ». (Penau H. et Van Stolk D).

Hartmann et Wettstein ont obtenu un produit cristallin, qu'ils ont fractionné ensuite, arrivant à des corps proches de ceux que Butenandt a extraits. Allen, en Amérique, est arrivé récemment aux mêmes résultats que Butenandt.

En résumé, les hormones du corps jaune, séparées ou administrées dans des proportions spéciales (Slotta), ou en les mélangeant (Hartmann), auraient une activité lapin gravitant autour du milligramme.

Tous les travaux dont nous venons de parler rapidement, montrent combien est complexe l'étude de l'hormone du corps jaune. On ne peut cependant encore affirmer la véritable composition chimique de ce produit.

La formule de l'une des progestines serait :



et comme pour la folliculine et l'hormone mâle, elle serait celle d'un stérol.

La progestine est sensible aux alcalis, aux acides et à l'oxydation. Son administration *per os* est donc à éviter de façon absolue.

Comme les urines de femmes ou d'animaux gravides ne contiennent pas de quantités importantes de progestine, on ne sait, actuellement extraire cette hormone que du corps jaune de l'ovaire. C'est dire

que la progestine ne saurait être actuellement qu'un produit extrêmement coûteux.

« Pour l'emploi thérapeutique, il ne semble pas qu'il y ait toujours un intérêt primordial à employer les produits cristallisés purs. Ce n'est pas la première fois, en effet, qu'on constate une différence d'activité entre les substances extractives et les principes immédiats cristallisés. » (Penau H.).

Nous avons déjà signalé ce fait à propos de l'emploi de la folliculine urinaire et d'origine ovarienne.

3° PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

La progestine est une hormone d'action discontinue, contrairement à la folliculine, hormone sexuelle de base, d'action continue avec poussées cycliques menstruelles.

Son rôle principal est de produire au niveau de l'endomètre les conditions nécessaires et favorables à la fixation et à la nutrition de l'œuf nouvellement fécondé. C'est grâce à la progestine que les glandes utérines s'hypertrophient et aboutissent à cet aspect particulier de la muqueuse : « l'endomètre prégravidique », dont l'aspect est décrit sous le nom caractéristique de « dentelle utérine ».

De plus, cette hormone a une action inhibitrice sur la contractilité de l'utérus, qu'elle ramollit en même temps. Nous avons déjà exposé ces diverses propriétés dans un chapitre précédent et nous les rappelons seulement ici.

II. — ESSAI THERAPEUTIQUE

1° Posologie et mode d'administration.

A. — DIVERS PRODUITS

On ne trouve qu'une faible quantité de progestine dans le corps jaune : 35 unités-lapins par kilogramme de tissu lutéique. Dans les urines de femmes ou d'animaux gravides, les quantités d'hormones sont peu importantes. Aussi, ce produit à l'état pur est-il extrêmement coûteux. On l'extrait des corps jaunes de truie et il faut 300 animaux pour obtenir 35 à 40 unités-lapins.

Certains laboratoires livrent des extraits de corps jaune. Ces produits sont moins chers, mais n'ont pas toujours la pureté nécessaire. Cependant, dans beaucoup de cas, ils pourront suffire à améliorer des malades.

On doit espérer que dans un avenir prochain, la synthèse de la progestine sera effectuée et que ce produit pourra entrer dans la pratique courante.

Plusieurs remarques doivent être faites.

a) On ne doit utiliser le corps jaune et ses hormones qu'en injections sous-cutanées ou intramusculaires. Par voie buccale, ces produits sont inutilisables, puisque détruits par les acides.

b) On doit administrer cette thérapeutique dans les dix jours qui précèdent les règles. C'est le moment où le corps jaune est en pleine activité et où l'on doit essayer de lui suppléer lorsqu'il est déficient.

c) On pourra essayer, chez certaines malades, d'injecter de la folliculine, d'abord pendant dix jours, puis de la progestine pendant les dix jours prémenstruels. Certains préconisent cette méthode ; elle ne nous a pas permis d'obtenir des résultats favorables.

B. — DOSES

La posologie est encore mal connue, et il est impossible de donner des règles précises.

On peut commencer par injecter des doses faibles comme 5 à 10 unités-lapins, pour augmenter et administrer ensuite jusqu'à 100 unités-lapins.

Certains laboratoires livrent la progestine dosée en unités-Clauberg. Nous avons déjà précisé la différence entre ces deux sortes d'unités.

La dose d'hormone nécessaire pour effectuer chez la femme la transformation prégravidique de l'endomètre est de 100 unités-Clauberg environ. On fait des injections de vingt unités, chaque jour, pendant les trois ou cinq jours qui précèdent la menstruation.

2° Résultats obtenus.

Certaines de nos malades, chez qui la folliculine avait échoué ont été traitées par des injections d'ex-

traits de corps jaune. Nous devons rapprocher de ces essais, ceux de Paraf J. et Delié P., qui, en 1932, ont publié des observations de tuberculeuses traitées de cette façon.

Nous commençons actuellement à essayer les hormones pures : la progestine devrait donner de meilleurs résultats, d'après l'avis des gynécologues. Mais on est, dans bien des cas, arrêté par le prix prohibitif de ce produit.

3° Observations.

1° Nous allons reparler maintenant de cette malade aménorrhéique, dont nous avons déjà donné l'observation. Rappelons brièvement l'histoire de cette jeune fille de 21 ans.

Il y a 5 ans, elle devint tuberculeuse et ses règles disparurent. Mais au moment où le flux menstruel aurait dû apparaître, elle ressentait de très fortes douleurs abdominales et pelviennes et sa température augmentait à 38°. Après plusieurs séjours en sanatorium elle paraît s'améliorer légèrement puisque son expectoration est devenue négative. Cependant, son aménorrhée garde les mêmes caractères. Un traitement par la folliculine n'apporta aucune modification dans cet état et c'est alors que nous décidons de lui faire des injections de corps jaune. Après deux séries, ses règles n'ont pas réapparu mais ses douleurs ont très nettement diminué et sa tem-

pérature n'atteint plus 38°. Cette malade n'est plus obligée de rester alitée.

2° Mlle L..., âgée de 25 ans, n'a aucun passé génital. Depuis le début de sa maladie actuelle, qui remonte à un an, elle souffre énormément à l'approche de ses règles, et, pendant les premiers jours de l'écoulement menstruel. Au point de vue pulmonaire, elle semble rester stationnaire. En juillet 1935 nous essayons de mettre cette malade à la folliculine. Trois séries n'ont donné aucune amélioration. Au contraire même, les douleurs paraissent exagérées. Nous essayons alors le corps jaune, et après une série, les troubles douloureux de cette femme se sont très atténués. Nous espérons pouvoir par cette thérapeutique maintenir chez cette malade les bons résultats obtenus.

3° Nous reprenons ici l'observation de Mme O..., âgée de 32 ans, chez qui plusieurs séries de folliculine n'avaient pu faire disparaître une température prémenstruelle et des douleurs pelviennes et thoraciques très vives. Traitée par le corps jaune aucun résultat n'a été obtenu. La malade s'aggravant, on lui créa un pneumothorax bilatéral.

— Nous ne pouvons donner de statistiques sur ce mode de traitement, le nombre de nos malades traitées par cette hormone étant encore trop faible. Mais il nous semble que l'on peut espérer beaucoup de cette thérapeutique dans les cas d'échec de la folliculine.

Au chapitre précédent nous avons parlé des dosa-

ges de la folliculine dans les urines et dans le sang des tuberculeuses pulmonaires, comme moyen de diagnostic de leurs troubles menstruels. Nous avons d'ailleurs expliqué pourquoi ces méthodes n'étaient possibles que dans les grands centres. A propos de la progestine, la même question se pose. Peut-on doser cette hormone dans les excréta des malades :

Aucun moyen clinique ne permet encore de faire cet examen ; les modifications de l'endomètre qui seraient le seul réactif indiscutable nécessiteraient de grandes quantités de progestine et obligeraient à injecter aux animaux des doses énormes d'urine ou de sang.

R. Rivoire indique une technique plus sensible, « qui est basée sur la diminution de la contractilité d'un fragment d'utérus vivant *in vitro* par l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse sous l'influence de la lutéine ; mais cette méthode est de réalisation difficile, et n'est pas encore passée dans la pratique clinique ».

Moricard, au Congrès de Gynécologie de 1935, a signalé le fait très intéressant suivant : l'injection d'urine d'une femme atteinte de métrite hémorragique déciduiforme au cobaye a permis de constater un relâchement de la symphyse pubienne. Mais cette observation est encore unique et ne peut permettre que d'espérer, dans un avenir prochain, la découverte d'une méthode de dosage de la progestine assez simple pour être pratiquée dans les divers laboratoires. « Nul doute d'ailleurs que les progrès ultra-

rapides de l'endocrinologie génitale ne nous dotent bientôt d'une méthode efficace de dosage de la lutéine, qui viendra compléter un arsenal d'épreuves biologiques déjà très complet. » (R. Rivoire).

— Lorsque la progestine a échoué, il reste encore un moyen d'agir chez ces malades. Peut-être même, dans certains cas serait-il préférable de l'essayer avant l'hormone du corps jaune : ce sont *les prolans*. Nous allons dire quelques mots de ce mode de traitement. Nous n'avons aucune expérience personnelle à ce sujet, commençant seulement maintenant à utiliser ces produits, mais nous allons essayer de voir ce qu'on est en droit d'en attendre.

LOBE ANTERIEUR DE L'HYPOPHYSE

Le lobe antérieur de l'hypophyse sécrète deux hormones gonadotropes : la gonado-stimuline A et la gonado-stimuline B. Dans le placenta et les urines de femmes enceintes, on trouve les prolans A et B, qui correspondraient à peu près aux deux hormones sécrétées par l'ante-hypophyse. De nombreuses expériences ont été faites pour essayer de prouver l'unicité de ces produits et l'on peut conclure ainsi :

« Il n'y a pas de différence physiologique fondamentale entre prolan et gonado-stimuline. En fait, il s'agit d'hormones extrêmement voisines, sinon identiques, et les différences de leur activité gonadotrope proviennent seulement de la proportion différente de principe A et B qu'ils contiennent ; le prolan étant surtout une hormone B, et les extraits hypophysaires contenant surtout de l'hormone A. » (R. Rivoire).

I. — Etude des hormones gonadotropes.

1° Historique.

En 1923, Evans et Lowe purent déterminer une hyperlutéinisation de l'ovaire, par injection d'extraits alcalins de lobe antérieur.

En 1927, plusieurs expérimentateurs établirent les rapports qui existent entre l'hypophyse et l'ovaire : Aschheim et Zondek, Smith, Evans, Allen et leurs élèves. Ils implantèrent des fragments de lobe antérieur dans les muscles de souris et purent obtenir un syndrome d'hyperfonction ovarienne.

Févol'd et Hisaw enfin réussirent à démontrer la dualité de l'hormone gonadotrope hypophysaire, en préparant les deux gonado-stimulines A et B.

— Aschheim et Zondek, les premiers, observèrent dans les urines de femmes enceintes la présence d'une hormone gonado-stimulante, qu'ils assimilèrent à la gonado-stimuline. Les auteurs qui ont étudié ces produits les appelèrent : prolans et soupçonnèrent la présence de deux hormones : le prolan A et le prolan B. Cette dualité a été démontrée récemment par Brindeau et Hinglais.

2° Propriétés physiques et chimiques.

Nous connaissons encore mal les gonado-stimulines du point de vue physique et chimique. Ces deux hormones n'ont pas encore été isolées sous forme cristallisée ; il s'agit vraisemblablement de polypeptides, dont le poids moléculaire est voisin de 800.

Elles sont solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool absolu ou l'éther pur. Elles sont détruites par la chaleur, par les acides et les bases, par les substances oxydantes. On ne peut donc les utiliser par

voie buccale. Les gonado-stimulines sont des hormones coûteuses, parce que leur extraction de l'hypophyse est difficile et que cette matière première est chère. Les laboratoires ne livrent pas encore dans le commerce de gonado-stimulines A ou B pures.

— Les prolans A et B ont des propriétés physiques et chimiques très voisines de celles des gonado-stimulines.

3° Propriétés physiologiques.

Nous confondrons les gonado-stimulines et les prolans et nous rappellerons seulement que le prolan A est une hormone de maturation et le prolan B, une hormone de lutéinisation.

Il faut signaler qu'on ne peut conclure de l'action de ces deux corps chez la souris ou la lapine, pour admettre que les résultats seront identiques chez la femme, et Geist a montré que, chez elle, l'administration de fortes doses de prolan ne détermine que rarement une formation de corps jaune.

II. — Etude thérapeutique.

Il n'existe pas, dans le commerce, de préparations contenant des prolans A ou B purs, mais on trouve des mélanges de ces deux hormones.

Théoriquement, si l'on veut obtenir un effet de maturation folliculaire, il faut administrer le prolan

pendant les huit jours qui suivent les règles. Si, au contraire, un effet de lutéinisation veut être produit, il faut le donner dans la seconde décade du cycle menstruel.

Les doses à prescrire sont encore mal connues ; il semble qu'on doive utiliser des doses assez élevées : 300 à 500 unités par 24 heures, pendant plusieurs jours.

Il est d'ailleurs possible de remplacer les injections de ces hormones par l'administration, par voie sous-cutanée ou par voie rectale, d'urine ou de sang de femme enceinte.

— Nous commençons seulement maintenant à utiliser ces produits dans les cas d'échec de la folliculine, et nous ne pouvons émettre aucune opinion à l'égard de cette thérapeutique.

HORMONE MALE OU ANDROSTERONE

Nous voulons seulement, avant de terminer cette étude des hormones génitales, dire quelques mots sur l'androstérone, qui pourra peut-être, plus tard, rendre d'immenses services en thérapeutique.

A la fin de 1934, Ruzicka a réussi à faire la synthèse de l'hormone mâle, à partir du cholestérol. Cette synthèse est un fait extrêmement important. Elle ouvre la route à la préparation industrielle des diverses hormones dérivées du cholestérol.

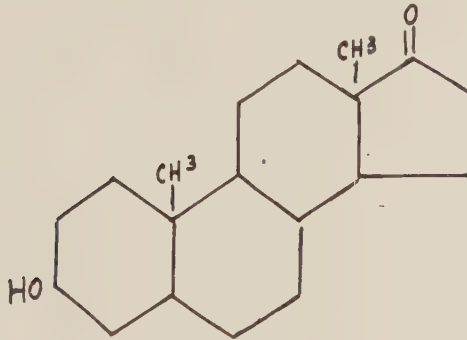
Parmi celles-ci figurent notamment l'hormone cortico-surrénale et la progestine, dont l'importance clinique est grande et qu'il est très difficile d'extraire des glandes correspondantes.

Comme, d'autre part, certains effets thérapeutiques de la folliculine ont été constatés chez l'homme, il n'est pas impossible inversement que l'androstérone puisse donner des effets intéressants chez la femme.

« Une des plus importantes applications de l'hormone masculine vise à diminuer l'hypertrophie de la prostate sénile, alors que celle-ci est augmentée par l'action de la folliculine. Les deux hormones

agissent, comme on le voit, dans un sens diamétralement opposé. » (Ruzicka L.).

La formule de l'androstérone est la suivante :



Hormone mâle
(Androstérone)

Nous voyons la grosse importance de la synthèse de cette hormone mâle, qui peut nous faire espérer :

- 1° Sa fabrication en grandes quantités commerciales ;
- 2° Son action chez la femme (antagoniste de la folliculine) ;
- 3° Les nouvelles directives que sa synthèse donnera à la fabrication de la progestine.

L'antagonisme de l'hormone mâle et de la folliculine n'est d'ailleurs pas le seul à être connu ; nous avons déjà parlé de celui de la progestine.

A la Société de Biologie (30 novembre 1935), MM. Durupt, Lagarde et Brégou ont signalé la présence d'une substance anti-œstrale, dans les urines de cer-

taines femmes ; en mélangeant les urines de ces femmes avec celles d'une femme gravide, la gonado-stimuline se trouve neutralisée et les souris ne réagissent plus.

Il semble qu'on peut fonder beaucoup d'espairs sur ces divers produits, lorsque leurs propriétés et leur composition auront été mises au point par les physiologistes et les chimistes.

CONCLUSIONS

I. — Chez la tuberculeuse pulmonaire, on peut observer, à l'approche ou au cours de la menstruation, divers troubles, dont les plus fréquents sont les hyperthermies, les aménorrhées, les dysménorrhées, les douleurs pelviennes, les hémoptysies. Ils sont la cause de nombreuses aggravations.

II. — Ces symptômes paraissent liés à un déséquilibre endocrinien : hypofolliculinisme ou hyperfolliculinisme avec hypoprogestinisme.

III. — D'ailleurs nos essais thérapeutiques nous autorisent à supposer valables ces hypothèses :

a) Les injections de folliculine améliorent les troubles menstruels des tuberculeuses pulmonaires dans 50 à 60 % des cas, et cette hormone agit, disent les gynécologues, par substitution.

b) En cas d'échec les extraits de corps jaune donnent quelques bons résultats.

c) La progestine et les prolans que nous commen-

çons à utiliser semblent permettre d'espérer l'augmentation du nombre des guérisons.

d) L'hormone mâle et les hormones anti-œstrales ne sont, pour le moment, qu'une thérapeutique d'avenir.

Vu :

LE DOYEN,

ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

F. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ADAM et DANIELLI. — *Biochem. Journ.* 1932, **26**, 1233.
- (2) ADAM et HARIDING. — *Proc. of the Roy. Soc.*, London, A, 1932, **138**, 411.
- (3) ALLEN. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1930, **92**, 181.
- (4) ALLEN. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1932, **98**, 591.
- (5) ALLEN. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1932, **100**, 650.
- (6) ALLEN. — *Journ. Biol. Chem.*, 1934, octobre.
- (7) ALLEN et DOISY. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1923, **81**, 819.
- (8) ALLEN et MEYER. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1933, **106**, 55-64.
- (9) ARON M. — Histologie et Physiologie de l'ovaire (Rapport au Congrès de Gynécologie de 1934), *Revue française de gynécologie et d'obstétrique*, 1934, p. 295-361.
- (10) ASCHHEIM. — *Ztschr. ang. Chem.* 1932, **45**, 134.
— *Dtschr. Med. Woch.* 1933, **59**, 112.
- (11) ASCHHEIM et ZONDEK. — *Klin. Woch.* 1927, **6**, 1321 et 1928, **7**, 1.
- (12) ASCHHEIM et ZONDEK. — *Klin. Woch.* 1928, 30 et 31.
- (13) ASCHNER. — *Arch. f. Gynäk.* 1913, **99**, 534.
- (14) BEEKMANN A. — L'influence du processus menstruel sur la courbe de la température de la femme atteinte de tuberculose pulmonaire : sa signification clinique. *Zeitsch. f. Tuberk.* 1928, **52**, fasc. IV, 273, 290.
- (15) BERNAL. — *Chem. and Ind.*, 1932, **51**, 259.

- (16) BERNARD et DESBUQUOIS. — Fréquence de la bacil-
lémie chez les tuberculeuses en période mens-
truelle. *Section d'études scientifiques*, 11 mai
1929.
- (17) BEZANÇON F. — La période menstruelle chez les tu-
berculeuses. *Bulletin Médical*, 22 octobre 1913,
p. 907.
- (18) BEZANÇON F. — Fièvre et tuberculose pulmonaire.
Ann. de Méd., décembre 1924, **16**, 6.
- (19) BEZANÇON F. — Société d'études scientifiques, 10
novembre 1934. *Revue de la tuberculose*,
1935, **1**.
- (20) BOUIN P. — Eléments d'histologie. Paris 1932.
- (21) BOURG R. — *Arch. de Biol.*, 1935, **46**.
- (22) BOURGEOIS P., Mlle DE JESENSKY M. et LAGAILLARDE
J. — La poussée menstruelle des tubercu-
leuses. *Revue de la tuberculose*, janvier 1935,
5^e série, **1**, n° 1.
- (23) BROUHA. — La fonction sexuelle de la préhypo-
physe. Liège, 1930.
- (24) BROUHA. — Rapport au VIII^e Congrès Assoc. Gyn.
et Obst. langue française, Paris, 1933.
- (25) BURNAND R. — Tuberculose latente. Les états ba-
cillaires chroniques. *Revue de la tuberculose*,
1921, **2**, 26.
- (26) BUSQUET. — *C. R. Soc. Biol.* 1932, **109**, 628.
- (27) BUSQUET. — *Progrès Médical*, 1932, p. 2121.
- (28) BUTENANDT A. — *Ztschr. für Physiol. Chem.*, 1931,
199, 247 ; 1932, **208**, 133, 141, 168, 171 ; 1934,
227, 96.
- (29) BUTENANDT A. — *Ztschr. ang. Chem.*, 1931, **44**,
907 ; 1932, **45**, 655.
- (30) BUTENANDT A. — *Naturwissenschaften*, 1929, **17**,
879 ; 1933, **21**, 49, 50, 51, 54.
- (31) BUTENANDT A. — *Ber. d. Chem. Ges.*, 1933, **65**,
601 ; 1934, **67**, 1611.

- (32) BUTENANDT A. — Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. Berlin, 1931.
- (33) CARTLAND et HART. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1925, **66**, 619.
- (34) CAUSSIMON J. — Fièvres menstruelles dans la tuberculose pulmonaire. *Thèse Bordeaux*, 1925.
- (35) CLAUBERG. — *Klin. Woch.*, 1930, **43**, 2003-05.
- (36) CLAUBERG. — Die Weiblichen Sexual Hormon. Edit. Springer, Berlin, 1933.
- (37) CLAUBERG et BREIGHOL. — Follikel und Luteohormone in ihrer Rückwirkung auf Hypophysen Vorderlappen. *Klin. Woch.*, 1935, **14**.
- (38) CLAUBERG et BREIGHOL. — *Arch. f. Gynäk*, 1934, **158**, 567-581.
- (39) COLLIP. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1932, **97**, 17.
- (40) COLLIP, SELYE et THOMSON. — *Virchow's Arch.*, 1933, 290.
- (41) COOK. — *Proc. Roy. Soc. Physiol.*, 1933, **113**, 273.
- (42) COOK, DODDS et HEWETT. — *Nature*, 1933, **131**, 56.
- (43) COOK et DODDS. — *Nature*, 1933, **131**, 205.
- (44) COOK, HEWETT et HIEGER. — *Nature*, 1932, **130**, 925.
- (45) CORNER. — *The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, 1927, p. 1638.
- (46) CORNER et ALLEN. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1929, **88**, 326 et 340.
- (47) CORNER et ALLEN. — *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1930, **27**, 403.
- (48) COULAUD. — Cuti-réaction à la tuberculine pendant les règles et après ovariectomie. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 11 février 1921.
- (49) COURRIER R. — Les hormones sexuelles femelles. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **25**, 1367.
- (50) COURRIER R. — *C. R. Soc. Biol.*, réunion plénière, 1931.
- (51) COURRIER R. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**.
- (52) CURTIS. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1932, **97**, 46.

- (53) DANIELLI, MARRIAN et HASLEWOOD. — *Biochem. Journ.*, 1933, **27**, 311.
- (54) DOUY E. — Gynécologie, G. Doin, éditeurs, 1933.
- (55) DAREMBERG. — Influence de la fonction menstruelle sur la marche de la phtisie pulmonaire. *Arch. gén. Méd.*, 1880, **6**, VII^e série.
- (56) DE CHAPEAUROUGE E., BREYTER M. et BREYTER A. — Nuevo metodo de control biologico especifico para la hormona ovarica. *La Semana Medica*, 1927, **34**, n° 15, 929.
- (57) DEELMAN H. T. — Die Histopathologie der Uterus mucosa. Leipzig, 1933.
- (58) DE GROODT A. — Histophysiologie van het ovarium. *Vlaamsch Geneeskundig Tijdschrift*, 1934, n^{os} 26, 27, 28 et 29.
- (59) DELIÉ P. — Contribution à l'étude de l'aménorrhée chez les tuberculeuses pulmonaires. *Thèse Paris*, 1932.
- (60) DODDS. — *The Lancet*, 5, 12 et 19 mai 1934.
- (61) DOISY. — Communication verbale du XIII^e Congrès de Physiologie de Boston, 23 août 1929.
- (62) DOISY, — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1929, **90**, 329.
- (63) DOISY. — *Journ of Biol. Chem.*, 1930, **87**, 357; 1932, **98**, 739.
- (64) DOISY. — *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.*, 1930, **28**, 88.
- (65) DOISY et CURTIS. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1931, **91**, 648, 649.
- (66) DOISY et THAYER. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1931, **91**, 641.
- (67) DURUPT, LAGARDE et BREGOU. — Sur la présence d'une substance œstrale dans les urines de certaines femmes. *C. R. Soc. Biol.*, séance du 30 novembre 1935.
- (68) ENGEL. — *Zeitschr. Krebsforsch.*, 1931, **34**, 658.
- (69) ENGLE. — In *Sex and Internal Secretions* (E. Allen), Baltimore, 1932.

- (70) FÉDOROFF. — *Thèse Lyon*, 1908.
- (71) FELS F. — *Arch. f. Gynäk.*, 1934, **158**, 364-392.
- (72) FELS et SLOTTA. — *Klin. Woch.*, 1931, **10**, 1639
- (73) FÉVOLD et HISAW. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1932, **29**, 620.
- (74) FIESSINGER N., OLIVIER H. R. et HERBAIN M. — Les diagnostics biologiques, Editions médicales Norbert Maloine, Paris, 1929.
- (75) FRANK et ROSENBLOOM. — Physiologically active substances contained in the placenta and in the corpus luteum. *Surgery, Gynec. and Obstetrics*, 1915, **21**, 646.
- (76) FRÉMÉRY. — *Pflügers Arch.*, 1933, **231**, 341.
- (77) FUNK. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1929, **26**, 325.
- (78) FUNK. — *Biochem. Journ.*, 1932, **26**, 619.
- (79) GAUDEFROY. — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, **194**, 1020 et **195**, 523.
- (80) GÉRARD POL. — L'action histophysiologique des hormones sexuelles femelles. *Le Scalpel*, 5 octobre 1935.
- (81) GIRARD A. — La chimie des hormones sexuelles. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, mai 1933, **15**, n° 5, 562.
- (82) GIRARD A. — Adoption d'un système international d'unités pour la standardisation des préparations de folliculine. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1933, **17**, 61.
- (83) GIRARD A., SANDULESCO, FRIDENSON et RUTGERS. — *C. R. Ac. Sc.*, 1932, **194**, 909 et 1020 ; **195**, 981.
- (84) GIRARD A., SANDULESCO, FRIDENSON et RUTGERS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 964, 965.
- (85) GRAEFFENBERG E. — Dysmenorrhoe und Tuberculose. *Munch. Med. Woch.*, 1910, n° 10.
- (86) HANS-SCHMIDT. — Recherches expérimentales sur l'excitabilité du pneumogastrique dans l'hyperthermie et la fièvre. *Arch. Intern. Pharmacodynamie et Thérapie*, 1924, vol. 18, p. 483.

- (87) HARTMANN. — The homology of menstruation. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 1929, **92**, 1992.
- (88) HARTMANN et WETTSTEIN. — *Helv. Chim. Acta.*, 1934, vol. 17, 878, 1365.
- (89) HATERIUS et PFIFFNER. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1929, **26**, 818.
- (90) HERLANT M. — *Ann. et Bull. Soc. Roy. Méd. et Nat.*, Bruxelles, 1934.
- (91) HINGLAIS H. et HINGLAIS M. — A propos du titrage biologique de la folliculine cristallisée. *Paris Médical*, 8 juin 1935, n° 23, p. 548.
- (92) HIRSCH H. — *Arch. f. Gynäk.*, 1928, **133**, 173-181.
- (93) HISAW, FÉVOLD et MAYER. — *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.*, 1930, **27**, 605.
- (94) HOLLOS J. (de Szeged). — L'origine tuberculeuse des troubles menstruels. *Gazette des Hôpitaux*, 1912, **2**, 1711.
- (95) HOVELACQUE (Mme). — *Thèse Paris*, 1921.
- (96) ISCOVESCO. — Le lipoïde utéro-stimulant de l'ovaire ; propriétés physiologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, **73**, 104.
- (97) KAHR. — *Konservative Therapie der Frauenkrankheit*, Wien, 1934.
- (98) KAUFFMANN S. — Sur les abaissements pré et intramenstruels de la température, notamment dans la tuberculose. *Zeitsch. f. Tuberk.*, 1929, **53**, fasc. 2, 112-121.
- (99) KAUFFMANN S. — *Klin. Woch.*, 1933, **40**, 1557.
- (100) KAUFFMANN S. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, mai 1934.
- (101) KOCH. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1931, **96**, 937.
- (102) LACAUME. — *Thèse Paris*, 1926.
- (103) LAQUEUR. — *Chem. Weekbl.*, 1929, **26**, 52.
- (104) LAQUEUR. — *Dtsch. Med. Woch.*, 1930, **56**, 301.
- (105) LAQUEUR. — *Biochem. Ztschr.*, 1931, **240**, 247-249.
- (106) LAQUEUR. — *Pflüger's Arch.*, 1932, **229**, 782.

- (107) LAQUEUR, DE JONGH et KOBER. — *Biochem. Ztschr.*, 1931, **240**, 247.
- (108) LAQUEUR, WAGNER G. A. et VON DER VELDEN. — *Bewertung der Ovarialtherapie*, Leipzig, 1933.
- (109) LÉONARD S. L. et SMITH P. E. — *Anat. Rec.*, 1934, **58**.
- (110) LEURET E. — Introduction à l'étude de la tuberculose. *Journ. Méd. de Bordeaux*, 25 novembre 1921.
- (111) LEURET E. et CAUSSIMON J. — Les fièvres menstruelles dans la tuberculose pulmonaire. *Revue de la tuberculose*, décembre 1925, **6**, 6.
- (112) LOEWE. — *Klin. Woch.*, 1926, **5**, 1038.
- (113) LOEWE. — *Biochem. Ztschr.*, 1927, **180**, 1 ; 1932, **249**, 443.
- (114) LOEWE et Collaborateurs. — *Klin. Woch.*, 1928, **7**, 1376.
- (115) MAINO et FRATTINI. — *Arch. Istituto Biochim. Italiano*, 1930, n° 1.
- (116) MARRIAN. — *Biochem. Journ.*, 1930 **24**, 435-1021.
- (117) MOORE. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1931, **97**, 518.
- (118) MORICARD R. — Mitosines, Folliculines, Lutéïnes. *Paris-Médical*, 10 août 1935, n° 32-101.
- (119) NOVAK J. — *Die Menstruation und ihre Störungen*, Wien und Berlin, 1928.
- (120) PARAF J. et DELIÉ P. — L'aménorrhée chez les tuberculeuses pulmonaires. Etude endocrinologique. *Revue de la tuberculose*, 1932, 717.
- (121) PARKES. — *The internal Secretions of the ovary*, Toronto, 1929.
- (122) PARKES et BELLERBY. — *Journ. Physiol.*, 1927, **64**, 233.
- (123) PAVIE P., GAU Ch. et GERMAIN J. — Folliculine et fièvre menstruelle des tuberculeuses. *Hauteville-Lompnès Médical*, octobre 1935, n° 29.

- (124) PAYNE et CARTLAND. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1928, **86**, 243.
- (125) PENAU H. et Mlle VAN STOLK D. — L'hormone du corps jaune. *Bul. Soc. Chimie biologique*, mars 1935, n° 3, 472.
- (126) PEZARD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 1463.
- (127) RACIBORSKI. — Du rôle de la menstruation dans la pathologie et la thérapeutique. Baillière, Paris, 1856, 69.
- (128) RAYNAUD. — Sur l'antagonisme fonctionnel entre les hormones ovariennes. Alger, 1934.
- (129) REED. — Symptoms of viosterol overdosage in human subjects. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 26 mai 1934.
- (130) RIDDLE, BATES et DRYKSHORN. — *Proc. Soc. Biol. Med.*, 1932, 29.
- (131) RIVOIRE R. — *Presse Médicale*. 1934, 1740-1744.
- (132) RIVOIRE R. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson et Cie, 1935.
- (133) ROSENHEIM et KING. — *Chem. and Ind.*, 1932, **51**, 464-954 ; 1933, 52, 299.
- (134) ROUFFIAT. — Menstruation et Tuberculose. *Thèse Paris*, 1919-1920.
- (135) ROUGY (Mme). — Menstruation et Pneumothorax thérapeutique. *Thèse Lyon*, 1926.
- (136) RUNGE H. — *Arch. f. Gynäk*, 1934, **156**, 33.
- (137) RUZICKA L. — L'hormone masculine et sa préparation artificielle au laboratoire. *Bull. Soc. Chimique de France*, octobre 1935, **2**, 5^e série, 10.
- (138) SABOURIN. — Les exutoires tuberculeux du poumon. *Revue Médicale*, 1903, 211.
- (139) SABOURIN. — La fièvre menstruelle des phtisiques. *Revue Médicale*, 1905, 175-205.
- (140) SALMON A. — Rôle du facteur endocrino-sympathique, dans le mécanisme de la fièvre. *Presse Médicale*, 15 août 1934, n° 65, 1289.

- (141) SANDULESCO, WANG WEN TCHUNG et GIRARD. — C. R. Ac. Sc., 1933, **196**, 137.
- (142) SCHILLER. — *Arch. f. Gynäk*, 1931, **147**, 72.
- (143) SCHOCKAERT J. A. — Les hormones sexuelles femelles. Physiologie et Clinique. *Revue Médicale de Louvain*, 1933, n° 18, 19, etc. ; 1934, n° 6, 12, 13, 15 et 17.
- (144) SCHOCKAERT J. A. — Klinische ervaringen met folliculinetherapie en zware primaire dysmenorrhoea. Vlaamsch Geneeskundig Tijdschrift., 1934, n° 37, 728-732.
- (145) SCHOELLER. — *Biochem. Ztschr.*, 1931, **240**, 1 ; 1932, 251, 223.
- (146) SCHOELLER. — *Ztschr. ang Chem.*, 1931, **41**, 279.
- (147) SCHRODER R. — Der Mensuelle Genitalzyklus des Weibes end seine Störungen. Handbuch der Gynäk. *Veit-Stöckel*, Bd 1, 2. Munchen, 1928.
- (148) SCHRODER R. — *Arch. f. Gynäk.*, 1934, **156**, 1-27.
- (149) SCHWENK et HILDEBRANDT. — *Naturwissenschaften*, 1932, **20**, 658 ; 1933, **21**, 177.
- (150) SIEBKE H. — Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 28 juin 1930, n° 26.
- (151) SIEBKE H. — *Arch. f. Gynäk.*, 1934, **156**, 317-320.
- (152) SIEBKE H. et SCHUSCHANIA P. — Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 12 juillet 1930, n° 28.
- (153) SIMONNET H. — Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire. Les propriétés du liquide folliculaire. Dosage biologique de la folliculine. Spécifité de la folliculine. *Ann. Physiologie et Physicochimie biol.*, 1927, **3**, n° 5, 723.
- (154) SIMONNET H. et BRONDWEIN E. — Rapports entre les troubles menstruels et l'état fonctionnel ovarien. *Presse Médicale*, 3 août 1935, 1233.

- (155) SLAWSON. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1930, **87**, 373.
- (156) SLOTTA. — *Ztschr. für Physiol. Chem.*, 1934, **228**, 216.
- (157) SLOTTA et RUSCHIG. — *Klinisch. Wochem.*, 25 août 1924.
- (158) SLOTTA et RUSCHIG. — *Berich. der Deutsche Chem. Ges.*, 1934, **67**, 1270.
- (159) SMITH et ENGLE. — *Journ. Pediatrics*, 1934, 5.
- (160) SNOECK J. — Utilisation thérapeutique des hormones génitales chez la femme. *Le Scalpel*, 26 octobre 1935.
- (161) STOCKARD et PAPANICOLAOU. — *Amer. Journ. Anat.*, 1917, **22**, 225.
- (162) VALTIS J. et HISIEWICZ. — Sur la présence de l'ultra-virus tuberculeux dans le sang des femmes tuberculeuses, pendant la période de menstruation. Société de Biologie, 2 juin 1928 ; *Revue de la Tuberculose*, 1929, 168.
- (163) VAN CAUWENBERGHE A. — Rapport au VIII^e Congrès Assoc. Gyn. et Obst., langue française, Paris, 1933.
- (164) VIDAL. — De l'aménorrhée. *Thèse Bordeaux*, 1905-1906.
- (165) WIELAND. — *Ztschr. für Physiol. Chem.*, 1933, **216**, 91.
- (166) WINDAUS. — *Ztschr. für Physiol. Chem.*, 1932, **213**, 147.
- (167) ZONDEK B. — *Klin. Woch.*, 1930, **9**, 2285.
- (168) ZONDEK B. — Die Hormone des ovariums und des Hypophysen vorder lappens. Berlin, 1931. *Klin. Woch.*, 1931, n° 46, 2121 ; Berlin Springer, 1931, 159-168.
- (169) ZONDEK B. — *Biochem. Ztschr.*, 1933, **258**, 102.
- (170) ZUNZ E. — Eléments de pharmacodynamie spéciale, 1932, **2**, 561-566.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE. — Troubles menstruels et tuberculeuse pulmonaire	
§ I. — Historique	15
§ II. — Etude clinique	19
§ III. — Etude pathogénique	37
DEUXIÈME PARTIE. — Traitement des troubles menstruels chez la tuberculeuse pulmonaire.	
— Folliculine	47
§ I. — Etude de la folliculine	58
§ II. — Essai thérapeutique	72
Observations	80
§ III. — Echecs de cette thérapeutique et leurs causes	94
Méthodes de dosage	98
— Corps jaune	101
§ I. — Etude du corps jaune	101
§ II. — Essai thérapeutique	106
— Lobe antérieur de l'hypophyse	112
— Hormone mâle ou androstérone	116
CONCLUSIONS	119
BIBLIOGRAPHIE	121



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 IMPRIMEURS - ÉDITEURS 00 00

00 42, QUAI GAILLETON, 42 00

97 00 30 00 LYON 00 00 00 00



